

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE

Par JEAN TROISIER

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX

Né à Paris, le 18 mai 1881.

ROLE DES HÉMOLYSINES

DANS LA GENÈSE DES PIGMENTS BILIAIRES
ET DE L'UROBILINE

Président : M. A. CHAUFFARD, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

G. STEINHEIL, éditeur

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910

429
N°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.		M. LANDOUZY.
Professeurs		MM.
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie générale		GAUTIER.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale.		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		ACHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale		WIDAL.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie		PIERRE MARIE.
Opérations et appareils		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		GILBERT.
Médecine légale		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée		CHAUFFARD.
		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		GILB. BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux		RAYMOND.
		RECLUS.
Clinique chirurgicale		SEGOND.
		QUÉNU.
		PIERRE DELBET.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.		ALBARRAN.
		PINARD.
Clinique d'accouchements.		BAR.
		RIBEMONT-
		DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ALBERT ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM. AUVRAY	MM. DUVAL	MM. MORESTIN	MM. LECÈNE
BALTHAZARD	GOSSET	POTOCKI	OMBREDANNE
BRANCA	GOUGET	PROUST	LENORMANT
BEZANÇON	JEANSELME	RENON	COUVELAIRE
BRINDEAU	LABBÉ	RICHAUD	JEANNIN
BROCA (And.)	LANGLOIS	RIEFFEL	MULON
CARNOT	LAUNOIS	CASTAIGNE	BRUMPT
CLAUDE	LEGREY	SICARD	ZIMMERN
CUNÉO	MACAIGNE	NOBECOURT	NICLOUX
DEMELIN	MAILLARD	ANDRÉ JOUSSET	
DESGREZ	MARION	LOEPER	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MON PÈRE

LE DOCTEUR E. TROISIER

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE

DU PROFESSEUR P. BERGER

A MM. JALAGUIER, WALTHER ET PIERRE DUVAL

CHIRURGIENS DES HOPITAUX

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR L. LANDOUZY

DOYEN DE LA FACULTÉ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL LAENNEC

(Externat, 1903-1904. — Internat, 1907.)

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR A. CHAUFFARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN

(Externat, 1904-1905. — Internat, 1908-1909.)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DASTRE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RECLUS

(Stage, 1902-1903.)

MONSIEUR LE DOCTEUR I. BRÜHL

MÉDECIN DES HOPITAUX

(Internat provisoire, 1905-1906.)

MONSIEUR LE DOCTEUR L. LACOMBE

MÉDECIN DE L'HOPITAL BEAUJON

(Internat, 1906-1907.)

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RAYMOND

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE LA SALPÊTRIÈRE

ET^e

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. CLAUDE

(Internat, 1908.)

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. HUTINEL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

ET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOBÉCOURT

(Internat, 1909-1910.)

A MES AUTRES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX ET LABORATOIRES

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON BERNARD

MÉDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JOUSSET

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR G. GUILLAIN

MÉDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LAIGNEL-LAVASTINE

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAIGNE

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LABBÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS MILIAN, LESNÉ, HALLÉ, JOSUÉ

MÉDECINS DES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LORTAT-JACOB

MONSIEUR LE DOCTEUR BORREL

PROFESSEUR A L'INSTITUT PASTEUR

ROLE DES HÉMOLYSINES

DANS LA GENÈSE DES PIGMENTS BILIAIRES

ET DE L'UROBILINE

AVANT-PROPOS

Nous avons eu pour but dans cette thèse de déterminer le rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline aux dépens de l'hémoglobine.

Notre travail ne comprend ni l'étude de l'hémolyse en général, ni l'histoire complète des ictères d'origine hémolytique. Nous avons voulu seulement établir la relation de causalité qui, d'après nous, existe entre les hémolysines d'une part, les altérations globulaires et la genèse des pigments biliaires et dérivés d'autre part.

Nous nous sommes borné aux recherches faites sur l'homme, et nous avons écarté systématiquement les expériences portant sur le système circulatoire des animaux. Il nous paraissait en effet difficile, sinon impossible, de trouver un poison hémolytique qui ne serait pas en même temps hépatotoxique. On sait, par exemple, que la toluylendiamine et le chloroforme lèsent non seulement le sang mais encore le foie. Nos expériences ne nous paraissent point passibles des mêmes reproches.

Voici dans quel ordre nous avons sérié nos recherches. Nous avons tout d'abord étudié le processus hémolytique dans les épanchements hémorragiques, et nous avons choisi comme type l'hémothorax traumatique et l'hémorragie méningée qui réalisent de véritables expériences physiologiques. Nous avons pu suivre tout le processus à l'état de pureté, depuis la production d'hémolysines jusqu'à l'apparition des pigments biliaires *in situ*.

Ces recherches sur la genèse des pigments biliaires dans les épanchements hémorragiques nous ont permis d'assimiler ce processus hémolytique local au processus hémolytique intra-vasculaire décrit par notre maître, M. A. Chauffard, dans l'ictère congénital de l'adulte¹.

1. Chauffard. — « Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte ». *Semaine méd.*, 16 janvier 1907.

Nous avons constaté d'autre part que le sérum sanguin pouvait contenir des hémolysines puissantes au cours de certaines anémies accompagnées d'ictère. En nous basant sur ce fait, nous avons admis qu'il y avait des ictères subordonnés à la présence d'hémolysines dans le sérum sanguin. Nous avons rapproché ces hémolysinémies ictérigènes des hémolysinémies locales des épanchements sanguins et pensé que dans les deux cas le déterminisme de la production des pigments biliaires était le même.

On peut scinder pour la facilité de la description l'évolution du processus hémolytique en plusieurs phases successives : au début, apparition des hémolysines ; puis, fixation de ces hémolysines sur les hématies ; enfin, genèse des pigments biliaires et de l'urobiline aux dépens de l'hémoglobine. Nous l'étudierons d'abord dans le sang extravasé, puis dans la circulation générale ; c'est alors que nous discuterons la question des ictères que nous avons désignés, avec M. A. Chauffard, sous le nom d'ictères hémolysiniques. Nous consacrons ensuite un chapitre à l'urobilinémie d'origine hémolytique. Enfin, notre thèse se termine par quelques considérations sur la diffusion des sels globulaires dans l'hémolyse.

CHAPITRE PREMIER

LES HÉMOLYSINES DANS LES ÉPANCHEMENTS HÉMORRAGIQUES

RECHERCHE DES HÉMOLYSINES DANS L'HÉMOTHORAX TRAUMATIQUE. —

PRÉSENCE D'ISOLYSINES ET D'AUTOLYSINES DANS LE SÉRUM SANGUIN ET LE LIQUIDE PLEURAL. — L'AUTOAGGLUTINATION DES HÉMATIES PRÉCÉDANT L'AUTOLYSE. — FIXATION DES HÉMOLYSINES SUR LES HÉMATIES. — INACTIVITÉ HÉMOLYTIQUE DES LIQUIDES AU FUR ET A MESURE DE CETTE FIXATION.

Comme nous l'avons dit dans l'avant-propos, nous étudierons tout d'abord la production des hémolysines dans les épancements hémorragiques.

Nous avons utilisé pour cette étude quelques cas d'hémothorax traumatique que nous avons eu l'occasion d'observer et des épancements hémorragiques d'origine spontanée. Mais c'est l'hémothorax qui nous a principalement servi de type.

Il nous a paru superflu de relater la partie clinique de nos observations; quelques-unes d'entre elles ont déjà paru *in extenso* dans des mémoires publiés en com-

mun avec M. G. Guillaïn¹. Nous les distinguerons par un simple numéro d'ordre.

Les cas d'hémothorax traumatique, au nombre de huit, sont désignés par les chiffres I à VIII. Un hématome traumatique sous-cutané, consécutif à une fracture du péroné, porte le n° IX, deux pleurésies hémorragiques le n° X et le n° XI, une ascite hémorragique dans le cours d'une cirrhose du foie le n° XII, trois hémorragies méningées, le n° XIII, le n° XIV et le n° XV.

Quelques auteurs ont déjà étudié expérimentalement l'apparition des hémolysines² dans l'organisme à la suite des injections de globules rouges d'animaux de la même espèce.

1. G. Guillaïn et J. Troisier. — « Physiologie pathologique de l'hématome pleural traumatique. La biligénie hémolytique locale ». *Semaine méd.*, mars 1909, p. 133. — « La formation des pigments biliaires par hémolyse dans les séreuses. Contributions à l'étude des ictères hémolytiques locaux ». *Revue de méd.*, juin 1909, p. 459.

Nous avons désigné avec M. Guillaïn, sous le nom de *biligénie hémolytique locale*, la genèse sur place des pigments biliaires aux dépens du sang. Cette expression, ainsi définie, ne signifie donc pas qu'il y a formation de la bile en totalité, la cellule hépatique étant seule capable de produire les sels biliaires. Malgré son étymologie défectueuse, elle peut cependant être conservée pour la commodité du langage.

2. Les hémolysines ont encore été appelées sensibilisatrices (Bordet), ambocepteurs (Ehrlich) et anticorps hématiques (Nolf). Elles comprennent plusieurs groupes; nous ne nous occuperons que des autolysines qui ont la propriété d'hémolyser les propres globules rouges du sujet et des isolysines qui sont capables d'hémolyser les globules rouges des sujets de la même espèce.

Dans un livre récent (*Hématolyse et hématogénèse, bactériolyse et bactériogénèse*, Paris, Steinheil, 1910), M. Froin dénomme hématotoxine ou protéase hématique ce que nous avons appelé hémolysine ou iso-sensibilisatrice, suivant les théories classiques. Nous renvoyons au tra-

Ehrlich et Morgenroth¹ les premiers ont démontré la production d'isolysines dans le sérum de la chèvre à la suite d'injections intrapéritonéales de sang laqué provenant d'une autre chèvre. Des expériences analogues furent tentées sur le lapin par Ascoli² et donnèrent les mêmes résultats³.

Voici le résumé de nos expériences et la technique que nous avons employée.

A. — *Recherche des hémolysines dans le sérum sanguin.*

Nous avons prélevé le sang par ponction veineuse aseptique. Puis nous avons mis en contact 20 gouttes de sérum et 1 goutte d'hématies humaines normales lavées dans l'eau salée à 7,5 p. 1000. Une hémolyse intense (rouge vif) se produisait en dix minutes à la température du laboratoire. (Dans ces conditions, il ne se produit jamais d'isolyse à l'état normal.) Chauffé à 56° pendant une demi-heure, le sérum perdait son pouvoir hémolytique; il le récupérait facilement par l'addition de sérum humain frais normal. Après chauffage à

vail de M. Froin pour la justification très intéressante qu'il fournit de cette terminologie nouvelle.

Il ne faut pas confondre avec les hémolysines du plasma les substances hémolytiques coctostabiles, solubles dans l'alcool, que l'on trouve dans les extraits d'organes. S. Korschun et J. Morgenroth. — « Ueber die hämolytischen Eigenschaften Organextracten ». *Gesamm. Arbeit zur Immunitätsf.*, Ehrlich, Berlin, 1904, p. 384.

1. Ehrlich und Morgenroth. — « Ueber Hämolysine ». *Berliner kl. Woch.*, 1900, n° 21, p. 453-458.

2. M. Ascoli. — « Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera ». *München medic. Woch.*, 30 Juli 1901, p. 1239.

3. MM. J. Camus et Pagniez ont signalé la présence d'une isolysine dans le sérum sanguin d'un homme atteint de méningite tuberculeuse hémorragique. « Recherches sur les propriétés hémolysante et agglutinante du sérum humain ». *Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie*, 1902, vol. X, fasc. 5 et 6, p. 397.

66°, cette réactivation par le sérum frais ne se produisait plus. La fixation de l'isolysine sur les globules rouges était facile à obtenir. Après avoir laissé en contact pendant trente-six heures le sérum chauffé à 56° et des globules rouges humains normaux, on décante et on lave plusieurs fois le culot globulaire: si l'on ajoute à ce culot du sérum humain frais, il se produit aussitôt une hémolyse intense. L'hémolysine s'est donc fixée sur les globules. Elle a d'ailleurs disparu du sérum qui est devenu inactif, même après addition de sérum frais.

Ce sont là les propriétés bien connues des anticorps. Cette hémolysine a été constatée dans les cas I et VIII¹.

Nous avons pu doser cette isolysine dans l'un des cas (VIII). Deux gouttes de sérum mélangées à huit gouttes d'eau salée amenaient une hémolyse intense en une demi-heure. Un mélange d'une goutte de sérum et de neuf gouttes d'eau salée restait sans action. Ces chiffres montrent l'activité considérable de l'isolysine du sérum.

Nous avons ensuite recherché si le sérum sanguin contenait des autolysines. Mélangé aux hématies périphériques du malade, il ne déterminait pas l'hémolyse, même après passage à zéro. (Epreuve de Donath et Landsteiner.) Il hémolysait au contraire facilement les hématies pleurales; en un quart d'heure l'hémolyse était déjà nette, en une heure elle était considérable.

1. Il a été impossible de pratiquer une saignée aux autres blessés et par conséquent de rechercher l'hémolysine.

Il n'y avait donc dans le sérum des blessés que des autolysines pour les hématies pleurales.

B. — *Recherche des hémolysines dans le liquide pleural hémorragique*¹.

Le liquide I n'en contenait pas. Le liquide VIII contenait à la fois une isolysine et une autolysine². L'autolysine fut décelée seulement à la première ponction et l'isolysine seulement à la seconde. L'isolysine présentait les mêmes propriétés et la même activité que celle du sérum sanguin. L'autolysine était très active : en une demi-heure à 38° elle dissolvait entièrement les hématies pleurales ; ce pouvoir subsistait après chauffage à 56°, il s'affaiblissait progressivement par vieillissement. Cette autolysine ne dissolvait pas les hématies de la circulation générale.

On aurait pu supposer que les hématies pleurales, en raison de leur altération, se seraient hémolysées spontanément. L'expérience suivante, résumée dans le tableau ci-dessous, fait voir qu'il n'y avait d'hémolyse qu'après l'addition du liquide pleural centrifugé. Le

1. Nous avons, avec M. Guillaïn, publié en partie ces résultats dans une communication à la *Société de biologie*. « L'auto-agglutination et l'autolyse dans la biligénie hémolytique », 6 novembre 1909, t. LXVII, p. 463.

MM. Camus et Pagniez ont signalé les premiers dans le liquide céphalo-rachidien hémorragique de leur malade, *loc. cit.*, la présence d'une lysine pour les globules rouges de la circulation générale.

2. Le pouvoir antitryptique du liquide, examiné avec la méthode de Marcus, était de 1 : 7. Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin était de 1 : 11. Ce sont des chiffres franchement supérieurs à la normale (1 : 3 environ), mais qui se rencontrent dans un grand nombre d'affections. D'autre part, le culot de centrifugation du liquide ne possédait aucun pouvoir protéolytique (pour le sérum de bœuf coagulé). Un liquide peut donc contenir une hémolysine et être dénué de ferment protéolytique.

liquide de la première ponction était vieux de huit jours; celui de la seconde datait de vingt-quatre heures. Les hématies pleurales employées provenaient de la seconde ponction. Les résultats étaient notés après une heure d'étuve à 37°.

Tube n° 1.	Liquide de la 1 ^{re} ponction.	Hématies pleurales.	Hémolyse intense.
— n° 2.	<i>Idem.</i>	Hématies humaines normales.	Pas d'hémolyse ¹ .
— n° 3.	<i>Idem</i> chauffé à 56°.	Hématies pleurales.	Hémolyse intense.
— n° 4.	Liquide de la 2 ^e ponction.	Hématies pleurales.	Pas d'hémolyse.
— n° 5.	<i>Idem.</i>	Hématies humaines normales.	Hémolyse totale.
— n° 6.	<i>Idem</i> chauffé à 56°.	Hématies humaines normales.	Pas d'hémolyse.
— n° 7.	Eau salée à 8 p. 1000.	Hématies pleurales.	Pas d'hémolyse.

Cette expérience montre bien que le liquide de la première ponction contient sans aucun doute une autolysine, puisqu'il hémolyse les hématies pleurales (tube n° 1) et qu'il n'y a pas eu d'hémolyse spontanée (tube n° 7). On voit, en outre, que le liquide de la seconde ponction ne contient pas d'autolysine (tube n° 4) mais une isolysine (tube n° 5).

L'action de l'autolysine n'était pas entravée par un chauffage préalable à 56° pendant trois quarts d'heure

1. Même résultat après addition de complément.

(tube n° 3). L'hémolyse était aussi intense que dans le tube n° 1. L'interprétation de ce fait est très difficile à donner.

On peut admettre que l'autolysine présente ici les mêmes caractères que l'auxilysine de Manwaring; cet auteur¹ a désigné sous ce nom un troisième composant du sérum qui subsiste après chauffage à 56° et qui serait indispensable pour produire l'hémolyse après l'action de la sensibilisatrice et du complément².

Nous avons remarqué que l'autolyse des hématies était fréquemment précédée d'une phase d'agglutination globulaire; on voyait se produire au fond des tubes une pellicule hématique difficilement dissociable par l'agitation. Quelques heures plus tard, les hématies étaient entièrement hémolysées. Cette phase intermédiaire d'agglutination paraissait faire défaut avec le liquide frais, tant était rapide l'hémolyse. Cette notion de l'auto-agglutination précédant l'autolyse est en con-

1. W. H. Manwaring. — « Factors in hemolysis ». In *Journ. of infectious diseases*, 1908, V, p. 66-71.

2. M. Nolf rappelle l'expérience de Bordet et Gay qui paraît confirmer l'existence des auxilysines : « Bordet et Gay ont étudié un cas spécial où un troisième constituant joue un rôle prépondérant. Il s'agit de l'hémolyse des globules du cobaye dans un mélange de sérum chauffé de bœuf (normal) et de sérum frais de cheval (normal). D'après l'analyse des phénomènes, le sérum de cheval fournit l'anticorps et le complément qui sont insuffisants pour produire seuls l'hémolyse. Le sérum chauffé de bœuf apporte une troisième substance qui est un colloïde. Cette substance ne se fixe pas sur les globules normaux, elle est seulement absorbée par les globules qui se sont préalablement chargés de l'anticorps et du complément de cheval. Son absorption a pour effet d'agglutiner énergiquement les hématies et de les hémolyser. » Article « Hémolyse ». *Diction. de physiol. de Ch. Richet*, p. 477. Dans notre cas, les hématies sensibilisées par la fixation de l'anticorps, puis du complément, n'auraient été dissoutes que par une auxilysine.

formité avec les lois générales de l'hémolyse établies par Bordet¹.

Les expériences qui précèdent démontrent qu'à la suite des extravasations sanguines il se produit dans l'organisme humain des hémolysines². On peut obtenir non seulement des isolysines, mais également des autolysines.

Nous avons vu que le plasma pleural peut présenter comme le sang, au cours de l'hémothorax, un pouvoir hémolytique très marqué. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Dans d'autres cas d'hémothorax, nous avons noté au contraire une inactivité hémolytique absolue ou relative, ce qui paraît contradictoire avec les observations précédentes. Le cas le plus typique nous a été fourni par l'hémothorax I. Le liquide pleural était dépourvu de complément et de sensibilisatrices. En mélangeant le liquide pleural fraîchement recueilli avec des globules rouges déplasmatisés de lapin, nous n'avons jamais pu obtenir la moindre trace d'hémolyse; ce liquide qui était déjà brunâtre conservait la même teinte après l'expérience et les hématies restaient inaltérées au fond du tube. Il était donc dénué de complément, ce qui est tout à fait exceptionnel

1. Ces phénomènes se produisent également avec les bactéries. On sait depuis Pfeiffer que les vibrons cholériques sont agglutinés par le sérum des animaux vaccinés avant d'être entièrement détruits.

2. MM. Guillain et Laroche ont montré que les hémolysines apparaissent d'abord dans le liquide céphalo-rachidien, au cours des hémorragies méningées, avant de se répandre dans le sang. (Evolution des hémolysines dans deux cas d'hémorragie méningée. *Soc. de biol.*, novembre 1909, t. LXII, p. 461.) Ces recherches démontrent que les hémolysines peuvent se produire sur place; l'intervention d'un organe tel que la rate ou le foie n'est pas nécessaire.

pour une sérosité pleurale. D'autre part, additionné de sérum humain frais (riche en complément), il était incapable d'hémolyser les hématies humaines. Il était donc également dénué d'iso-sensibilisatrice. Rappelons qu'au même moment le sérum sanguin contenait une isosensibilisatrice active et beaucoup de complément.

Nous avons retrouvé cette inactivité hémolytique dans d'autres cas. Dans une hémorragie méningée (XIII) nous avons étudié avec M. G. Guillaïn les modifications hémolytiques qui se produisent immédiatement après l'ictus dans le liquide céphalo-rachidien. La ponction lombaire pratiquée trois ou quatre heures après le début des accidents donna un liquide franchement hémorragique. Des hématies de lapin lavées furent mises en contact avec ce liquide ; au bout de deux heures, il n'y avait pas trace d'hémolyse à la température du laboratoire. Il ne contenait donc pas de complément. Si l'on ajoutait au précédent mélange du sérum frais de lapin, il se produisait une hémolyse intense, presque totale, au bout de deux heures¹.

Ce liquide céphalo-rachidien contenait donc une hémolysine (ambocepteur) pour les globules de lapin qui n'agissait qu'après addition d'alexine. Donc le sang épanché avait perdu son pouvoir alexique ou complémentaire, comme un sérum séparé de l'organisme et inactivé par le vieillissement.

Cette absence de complément fut constatée dans deux autres cas d'hémorragie méningée (XIV et XV).

1. Dans les mêmes conditions, avec le liquide céphalo-rachidien normal, il n'y a pas d'hémolyse.

Dans un hématome traumatique sous-cutané, nous avons fait des constatations analogues; des hématies de lapin lavées n'hémolysaient pas dans ce liquide, même au bout de vingt-quatre heures; mais si on ajoutait du sérum de lapin frais, il se produisait, en deux heures d'étuve, une hémolyse nette (à la numération, les globules rouges diminuaient des deux tiers). Les globules rouges humains restaient intacts dans les mêmes conditions.

Nous avons également noté cette absence de complément dans l'hémothorax VII. L'ambocepteur-lapin était conservé.

En résumé, dans ces observations, nous avons constaté une inactivité plus ou moins accusée des liquides. Dans les uns, le complément a disparu; dans les autres, la sensibilisatrice, présente dans le sérum sanguin, paraît absente dans le liquide hémorragique.

Il y a là une analogie avec les expériences faites *in vitro* par Ehrlich et Morgenroth¹ qui démontrent que les liquides s'appauvrissent en substance hémolysante au fur et à mesure que les hémolysines se fixent sur les hématies. Ces auteurs se servent de sérum de chèvres vaccinées contre les globules de mouton. Ce sérum, chauffé à 56°, est mis en contact avec des hématies de mouton. Après décantation et lavage, le culot d'hématies traité par du sérum frais de mouton était rapidement dissous. Le liquide, après addition de sérum frais, était devenu inactif vis-à-vis des hématies de mouton, ce qui prouve que la sensibilisatrice s'était

1. P. Ehrlich und J. Morgenroth. — « Zur Theorie der Lysinwirkung », *Berliner klin. Woch.*, 2 janvier 1899, p. 6.

fixée sur elles. Nous avons pu, avec nos sérums isohémolysants, faire *in vitro* des expériences analogues, comme nous l'avons signalé plus haut.

Ehrlich et Morgenroth, Bordet et Gengou montrèrent qu'après cette fixation de la sensibilisatrice, le complément se fixe à son tour sur les globules. Cette fixation, qui est irréversible, amène la disparition du complément dans le sérum.

Toutes ces expériences permettent de comprendre que l'on ne trouve plus d'hémolysines libres dans des cas où, cependant, l'hémolyse est indiscutable. Cette phase doit être momentanée et suivie d'une nouvelle production d'hémolysines¹.

L'inactivité hémolytique des liquides hémorragiques que nous avons signalée avec M. Guillaïn, a été constatée également par MM. Widal et Joltrain². Dans un cas d'hémorragie méningée, ces auteurs n'ont pu trouver, par une technique très précise, aucune trace d'isoseñsibilisatrice ni de complément dans le liquide céphalo-rachidien. Comme nous, ils admettent que la lysine s'était fixée sur les hématies extravasées.

MM. Follet et Chevrel³ ont également recherché en vain une isoseñsibilisatrice dans un liquide céphalo-rachidien hémorragique. L'addition de globules rouges

1. MM. Castaigne et Weill, dans un cas d'hémorragie méningée, ont trouvé le liquide céphalo-rachidien inactif aux premières ponctions; à une ponction ultérieure, le liquide contenait une iso-sensibilisatrice libre. *Soc. de biol.*, juin 1909, t. LXVI, p. 1014.

2. Widal et Joltrain. — « Biligénie hémolytique locale dans l'hémorragie méningée ». *Soc. de biol.*, juin 1909, t. LXVI, p. 927.

3. Follet et Chevrel. — « Hémorragies sous-arachnoïdiennes spontanées chez des jeunes gens; considérations pathogéniques; nouvel exemple de biligénie hémolytique ». *Gaz. des hôp.*, 1910, p. 547.

de la malade ou d'autres hématies humaines ne donnait lieu à aucune hémolyse, même après addition de sérum frais de cobaye. .

A la suite des extravasations sanguines, l'organisme produit donc des hémolysines ou anticorps hématiques qui se fixent sur les globules rouges. Dans certaines conditions, à mesure que les hémolysines se fixent sur les hématies, on peut les voir disparaître des liquides, ce qui explique cette constatation, en apparence paradoxale, d'une humeur dénuée de pouvoir hémolytique, alors que les phénomènes hémolytiques locaux sont évidents.

CHAPITRE II

ÉTUDE OSMOTIQUE DES HÉMATIES EXTRAVASÉES FRAGILITÉ GLOBULAIRE ET SENSIBILISATION

RECHERCHE DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE ET TECHNIQUE. — EXPÉRIENCES. — MODIFICATIONS DES PROPRIÉTÉS OSMOTIQUES DES HÉMATIES EXTRAVASÉES; FRAGILITÉ GLOBULAIRE. — LES HÉMATIES FRAGILES SONT DES HÉMATIES SENSIBILISÉES. — PREUVES EXPÉRIMENTALES. — LES HÉMATIES NORMALES SENSIBILISÉES ARTIFICIELLEMENT DEVIENNENT FRAGILES.

Nous nous sommes demandé si la fixation des hémolysines sur les hématies extravasées ne modifiait pas leur pouvoir osmotique. Cette question nous a amené à étudier, dans leur ensemble, les rapports qui existent entre l'état de sensibilisation des hématies et la résistance globulaire.

Voici quelle a été notre technique pour la recherche de la résistance des hématies extravasées.

Lorsque le liquide était incoagulable, nous le soumettions à la centrifugation et nous séparions les

nématiques par décantation sans les laver. S'il était coagulable, nous y ajoutions, comme dans la technique de Widal, Abrami, Brulé, du plasma oxalaté artificiel ou une solution de NaCl à 9 p. 1000, afin d'empêcher la coagulation.

Le liquide était ensuite centrifugé et décanté comme précédemment.

Nous éprouvions ensuite les hématies suivant la méthode de Hamburger, modifiée par MM. Vaquez et Ribierre¹, et MM. Widal Abrami et Brulé². Elle repose sur le principe de la dissolution des hématies dans une solution de chlorure de sodium.

On prépare une série de tubes à essai dans lesquels on met une quantité croissante de gouttes d'eau distillée et une quantité décroissante de gouttes d'eau salée à 7 p. 1000³. On obtient ainsi une échelle de solutions salines de concentration variable. On ajoute une goutte de l'émulsion d'hématies au liquide de chaque tube et l'on centrifuge. A l'état normal, l'hémolyse commence dans la solution de NaCl à 0,48 p. 100 d'eau et ne se produit pas dans la solution à 0,50 pour 100 d'eau. Toutes les fois qu'elle apparaît dans les solutions de concentration supérieure, soit 0,52, 0,54, 0,56, on estime que les hématies présentent une diminution de résistance, autrement dit une fragilité anormale.

1. Voy. P. Ribierre. — « L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Application à l'étude de la résistance globulaire dans l'ictère ». *Thèse*, Paris, 1903.

2. Voy. Marcel Brulé. — « Les ictères hémolytiques acquis ». *Thèse*, Paris, 1909.

3. Nous avons dû employer pour plusieurs cas des solutions plus concentrées (9 p. 1.000, 10 p. 1.000, etc.).

Le début de l'hémolyse est annoncé par la coloration jaunâtre de la solution (on désigne cette hémolyse initiale par le signe abrégatif H¹). Lorsque l'hémolyse est intense, la solution prend une teinte rouge (H²). Dans les cas douteux, on contrôle les résultats au spectroscope.

Les chiffres que nous avons obtenus sont tellement éloignés du chiffre normal que l'on ne peut en contester l'importance. Au reste, les expériences faites avec les liquides incoagulables ne sont entachées d'aucune cause d'erreur, puisque les hématies, séparées par la simple centrifugation, ont pu être éprouvées sans avoir été lavées.

Relevé des expériences¹.

I. — *Hémothorax traumatique* :

La résistance globulaire a été éprouvée quatre fois à plusieurs semaines d'intervalle.

Elle était tellement diminuée que l'hémolyse initiale se produisait à 1,80 à chaque examen, et l'hémolyse intense à 0,70 p. 100.

II. — *Hémothorax traumatique* (liquide dû à l'obligeance de notre collègue Brodin) :

Les hématies ont été centrifugées et non lavées.

Examen au 15^e jour : H¹ à 0,70 ; H² à 0,60.

III. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Guibé) :

Les hématies ont été lavées dans l'eau salée à 9 p. 1.000.

Examen au 14^e jour : H¹ à 0,58 (vérifiée au spectroscope) ; H² à 0,48.

1. Nous remercions vivement MM. Guibé, Tuffier, Schwartz, Rieffel et Quénu d'avoir facilité nos recherches en nous autorisant à pratiquer des ponctions chez leurs malades.

IV. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Guibé) :

Les hématies ont été lavées dans l'eau salée à 9 p. 1.000.

Examen au 11^e jour : H¹ à 0,60 ; H² à 0,50.

V. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Tuffier), 19^e jour :

H¹ à 0,60 ; H² à 0,50.

VI. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Tuffier) :

Examen au 4^e jour : H¹ à 0,74 ; H² à 0,62.

VII. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Schwartz) :

H² à 0,80.

VIII. — *Hémothorax traumatique* (service du D^r Rieffel) :

Les hématies ont été centrifugées, non lavées : H¹ à 0,66 ;
H² à 0,58.

IX. — *Hématome traumatique sous-cutané* (service du D^r Quénu) :

Examen au 8^e jour : H¹ à 2,50 ; H² à 0,70.

X. — *Pleurésie hémorragique récente* (service du D^r Chauffard) :

Au début de la maladie : H¹ à 0,46 (résistance normale).

Au 12^e jour : H¹ à 0,56.

XI. — *Pleurésie hémorragique ancienne* (service du D^r Chauffard) :

Examen au 30^e jour : H¹ à 0,66.

XII. — *Ascite hémorragique, cirrhose du foie* (service du D^r Chauffard) :

Examen à la première ponction : H¹ à 0,48 ; à la seconde,
H¹ à 0,90 (24 jours après la première).

XIII. — *Hémorragie méningée* (service du D^r Chauffard) :

Une ponction lombaire est pratiquée au début de la maladie à
la 4^e heure. Le liquide est hémorragique.

Les hématies ont été lavées.

H¹ à 0,46 (résistance normale).

XIV. — *Hémorragie méningée* (service du D^r Chauffard) :

Examen au 8^e jour : H¹ à 0,78.

XV. — *Hémorragie méningée* (service du D^r Troisier) :

Examen au 4^e jour.

Ponction lombaire. Liquide hémorragique.

Hématies centrifugées non lavées : à H¹ 0,90 ; H² à 0,62.

On voit d'après les chiffres qui précèdent que la fragilité globulaire est un phénomène pour ainsi dire constant dans les épanchements hémorragiques. Font seules exception les hémorragies récentes ; dans ces conditions, les hématies conservent leur résistance normale ; mais si on les éprouve au bout de quelques jours, on voit qu'elle est plus ou moins diminuée, à moins qu'il n'y ait eu réitération de l'hémorragie.

Les chiffres indiquant la fragilité globulaire sont assez variables. Dans certains cas où la cytolysse globulaire est très prononcée, nous avons obtenu des chiffres très élevés : H¹ à 2,5 p. 100 ; 1,8 pour 100. Au point de vue histologique, on trouvait dans ces cas une poussière globulaire très abondante. On conçoit facilement que ces fragments de globules laissent échapper leur hémoglobine même dans des solutions hypertoniques¹.

Parfois, au contraire, les chiffres obtenus appro-

1. Nous avons examiné systématiquement les hématies extravasées avec la technique de Widal, Abrami et Brulé. Jamais nous n'avons trouvé d'hématies granuleuses. Comme nous l'avons fait remarquer avec M. Guillaïn (*Semaine méd., loc. cit.*), on voit ainsi une dissociation très nette entre ces deux phénomènes, l'hypo-résistance globulaire et l'état granuleux des hématies. Nos observations histologiques ont été confirmées par MM. Widal et Joltrain, Castaigne et A. Weill, Follet et Chevrel.

étaient la normale ; un hémothorax donnait H^1 à 0,58, une pleurésie hémorragique 0,56.

La majorité de nos épanchements donnait en moyenne des chiffres voisins de 0,70, c'est-à-dire que les hématies, très fragiles, hémolysaient dans la solution dite physiologique. (Eau salée à 7 p. 1000.)

L'uniformité de ces résultats nous permet d'admettre que les propriétés osmotiques des hématies extravasées sont très modifiées. Il est vraisemblable que la paroi globulaire est altérée et que le contenu de l'hématie peut facilement diffuser dans le liquide ambiant. Cette notion d'ordre physique était très importante à noter, car assez souvent dans ces liquides hémorragiques, les hématies paraissent conserver leur morphologie intacte ; le « sang reste vivant », disait M. Dieulafoy¹ à propos de cas de ce genre. Cependant nous avons pu constater que même dans ces circonstances, la fragilité globulaire était manifeste. Malgré les apparences, les hématies étaient donc en voie de cytolyse.

Cette notion de la fragilité globulaire des hématies extravasées, que nous avons dégagée avec M. Guillaïn, n'a pas tardé à être confirmée.

MM. F. Widal et E. Joltrain² ont trouvé une diminution nette de la résistance globulaire dans un cas d'hémorragie méningée. Au premier examen, l'hémolyse initiale se produisait à 0,52-0,50. Un deuxième

1. G. Dieulafoy. — « Manuel de Pathologie interne ». 15^e édition, t. I, p. 308. Paris, 1908.

2. Widal et Joltrain. — *Loc. cit.*, et « Biligénie-hémolytique locale dans l'hémorragie méningée ». *Archives de méd. expér. et d'anat. pathol.*, t. XXI, n° 5, septembre 1909, p. 641-653.

examen donnait des résultats plus précis : $H^1 = 0,58-0,56$.

Dans un autre cas d'hémorragie méningée, MM. Castaigne et A. Weill ont trouvé¹, une fragilité globulaire locale indiscutable (H^1 à 0,64, H^2 à 0,50). Plus récemment, MM. Gaucher et E. Joltrain signalaient l'hyporésistance d'hématies extravasées dans le liquide d'œdèmes, au cours d'un purpura chronique avec urobilinhémie².

MM. Follet et Chevrel³ ont trouvé une fragilité extrêmement marquée des hématies extravasées dans leur cas d'hémorragie méningée. L'hémolyse se produisait dans la solution de NaCl à 9 p. 1.000. Dans un cas de M. Lafforgue⁴, l'hémolyse de globules pleuraux (pleurésie hémorragique) débutait à 0,52 p. 100.

Il nous reste à faire voir que les hématies qui présentent cette hyporésistance ou fragilité globulaire sont des hématies sensibilisées, c'est-à-dire ayant fixé des anticorps hématiques ou hémolysines.

On peut faire valoir en faveur de cette opinion un argument tiré de la conception de Bordet sur l'alexine ou complément. On sait que les hématies sensibilisées artificiellement hémolysent facilement lorsqu'elles sont

1. J. Castaigne et André Weill. — « Un cas d'hémorragie méningée avec biligénie locale. Présence d'une sensibilisatrice dans le liquide céphalo-rachidien ». *Soc. de biol.*, 19 juin 1909, t. LXVI, p. 1014.

2. E. Gaucher et E. Joltrain. — Purpura chronique de l'angiosclérose, urobiligénie hémolytique locale, urobilinhémie et urobilinurie. *Journ. de méd. interne*, 10 octobre 1909.

3. *Loc. cit.*

4. A. Lafforgue. — « Étude sur la résistance globulaire dans deux cas de pleurésie hémorragique ». *Soc. de biol.*, 1910, t. LXVIII, p. 390.

mises au contact de sérum frais. Elles trouvent dans ce sérum le complément nécessaire pour produire l'hémolyse. Or, les hématies extravasées traitées par le sérum humain frais se sont comportées dans quelques-unes de nos expériences comme des hématies sensibilisées artificiellement. Ainsi les hématies de l'hémothorax I qui présentaient une diminution de résistance très prononcée hémolysaient rapidement par l'addition de sérum normal ; en une heure, leur destruction était complète. De même pour les hémothorax II et VIII. On peut en conclure qu'elles étaient sensibilisées puisqu'elles ont hémolysé sous l'influence de ce sérum, riche en complément¹.

Il est vrai que l'hémolyse ne s'est pas produite dans toutes nos observations. Mais on sait combien est variable l'action du sérum humain frais, son contenu en alexine pouvant être faible ou même nul. MM. André Jousset et Paraskevopoulos² ont récemment insisté sur cette particularité qu'il ne faut jamais perdre de vue dans l'étude du pouvoir hémolytique du sérum humain.

Des faits comparables à ceux que nous venons de rapporter ont été signalés dans l'ictère hémolytique par MM. Widal et Philibert³. Ces auteurs ont montré que parfois les hématies fragiles de ces ictères hémolytiques

1. Comme nous, MM. Castaigne et Weill, *loc. cit.*, Guillaïn et Laroche, *loc. cit.*, ont également signalé que les hématies extravasées étaient hémolysées par le sérum humain frais.

2. André Jousset et P. P. Paraskevopoulos. — « De la variabilité du complément et des causes d'erreur dans la syphilo-diagnostic par la réaction de fixation ». *Soc. de biol.*, 3 juillet 1909, t. LXVII, p. 22.

3. F. Widal et Philibert. — « La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux ». *Gaz. des hôp.*, 19 septembre 1907.

lysaient sous l'influence des sérums humains normaux, naturellement inactifs vis-à-vis des hématies normales.

On peut encore se fonder pour admettre l'état de sensibilisation des hématies extravasées sur l'existence des hémolysines dans le liquide épanché et quelquefois dans le sérum sanguin, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent. La présence simultanée dans un organisme d'anticorps hématiques (hémolysines) et d'hématies présentant les principaux caractères des hématies sensibilisées nous permet de penser qu'il y a une corrélation entre l'état de sensibilisation des hématies et leur fragilité. Nous arrivons à cette conclusion que les hématies fragiles sont des hématies sensibilisées, c'est-à-dire ayant fixé l'hémolysine et dès lors aptes à fixer le complément.

Nous pouvons fournir une autre preuve indirecte, plus péremptoire que les précédentes, de la subordination qui existe entre la fragilité globulaire et la sensibilisation des hématies.

Dans l'expérience suivante, nous avons recherché la résistance des hématies sensibilisées artificiellement par des isolysines¹.

1. Notre ami Guy Laroche a, de son côté, imaginé de rechercher la résistance des hématies sensibilisées avec des hétérolysines.

Voici le résumé de ses expériences qu'il a bien voulu nous communiquer :

« Dans une série d'expériences, nous avons essayé de mettre en évidence la diminution de résistance des hématies d'homme, de mouton ou de lapin, préalablement sensibilisées par une hétérolysine.

« Un écueil, difficile à éviter dans ces recherches, était l'agglutination des hématies qui entraîne lors des manipulations ultérieures une hémolyse par rupture mécanique et non par fragilisation lysinique. Néanmoins,

Nous avons utilisé pour nos recherches un liquide pleural (hémothorax VIII) capable d'hémolyser en dix minutes des hématies humaines normales A, et inactif vis-à-vis d'autres hématies B. Le liquide, préalablement chauffé trois quarts d'heure à 56° , fut mis en contact avec les hématies A et B (tubes n^{os} 1 et 2). Deux autres tubes 3 et 4 contenaient les hématies A et B dans l'eau salée à 9 p. 1.000. Au bout de deux heures de contact à 18° , il n'y avait pas trace d'hémolyse dans les quatre tubes. Les hématies du tube n^o 1 étaient légèrement agglutinées. Après lavage dans l'eau salée à 9 p. 1.000, les hématies des quatre tubes¹ furent éprouvées au point de vue de leur résistance vis-à-vis des solutions aqueuses de NaCl. Les hématies A, sensibilisées (tube n^o 1), hémolysaient franchement dans la solution à 0,60 p. 100 (résistance diminuée). Les hématies A, non sensibilisées (tube n^o 2), et les hématies B (tubes n^{os} 3 et 4) n'hémolysaient que dans la solution à 0,48 p. 100 (résistance normale).

La sensibilisation artificielle d'hématies normales peut donc les rendre fragiles.

plusieurs fois (trois), nous avons pu mettre en évidence cette fragilité des hématies sensibilisées, sans qu'aucune agglutination macroscopique ait paru intervenir. Voici une de ces expériences :

« Une solution d'hématies de mouton à 5 p. 100 est répartie en deux tubes A et B. Les hématies du tube B sont sensibilisées à l'étuve à 37° par un sérum lapin-antimouton inactivé. Les hématies A servent de témoin et restent le même temps (45 minutes) à l'étuve. Il n'y a pas d'agglutination macroscopique en A et en B. On décante et on lave les hématies A et B dans l'eau salée à 9 p. 1.000. Aucune hémolyse. On éprouve alors la résistance des hématies centrifugées du tube A; elle est de $H^1 = 0,68$; $H^2 = 0,66$. La résistance des hématies du tube B est $H^1 = 0,80$ $H^2 = 0,70$. La fragilisation des hématies B (hématies sensibilisées) est donc manifeste. »

1. Le lavage ne produisait pas d'hémolyse.

Quelques expériences antérieures aux nôtres permettaient de prévoir ces résultats. Landsteiner et Jagic¹ ont montré que les hématies de lapin agglutinées par l'acide silicilique colloïdal étaient hémolysées par le sérum frais de lapin, et que le même sérum chauffé à 56° restait sans action, ce qui prouve l'état de sensibilisation des hématies agglutinées. Ehrlich², Landsteiner et Jagic³ admettent que les hématies agglutinées par diverses substances toxiques hémolysent plus facilement que les hématies normales, sous des influences mécaniques ou calorifiques. Nolf surtout a constaté « que les hématies agglutinées fortement par un sérum spécifique chauffé à 56° perdent déjà spontanément leur hémoglobine dans des solutions isotoniques. L'hémolyse qui se produit dans ces conditions reconnaît probablement une cause double : 1° elle est due à l'altération directe de la paroi, résultat de son imprégnation par l'agglutinine ; 2° elle peut être aussi la conséquence de l'agglutination même qui, en établissant des soudures intimes entre les hématies agglomérées, crée des conditions favorables aux déchirures globulaires⁴ ».

Nos expériences nous paraissent plus démonstratives que celles de Nolf, puisque l'agglutination n'était que minime et que le premier lavage en solution isotonique n'avait pas déterminé d'effraction globulaire.

1. Landsteiner und Jagic. — « Ueber Reaktionen anorganischer Kolloïde und Immunkörper Reaktionen ». *Münch. med. Woch.*, 5 Juli 1904, p. 1185.

2. Ehrlich. — « Agglutination par la ricine ». *Ehrlich. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung*, p. 557, Berlin, 1904.

3. Landsteiner et Jagic. — *Loc. cit.*

4. Nolf. — Article « Hémolyse » du *Diction. de physiol. de Ch. Richet*, t. VIII, p. 447 et 448.

L'hémolyse ne se produisait que dans la solution à 0,60 p. 100. Il semble donc que les hématies sensibilisées artificiellement présentent une fragilité manifeste.

En résumé, mêmes résultats avec les hématies normales sensibilisées et avec les hématies extravasées : toute hématie sensibilisée est devenue fragile.

CHAPITRE III

LA MUTATION DE L'HÉMOGLOBINE EN BILIRUBINE

ET UROBILINE

LA BILIRUBINE ET L'UROBILINE, PIGMENTS DÉRIVÉS DE L'HÉMOGLOBINE.
PRÉSENCE DE CES DEUX PIGMENTS DANS LES ÉPANCHEMENTS
HÉMORRAGIQUES. — LEUR GENÈSE *in situ* ET L'ICTÈRE HÉMO-
LYTIQUE LOCAL.

Nous venons de voir que les hémolysines, en se fixant sur les hématies extravasées, modifiaient les propriétés osmotiques de leur paroi et les rendaient fragiles. Dans ces conditions, l'exosmose de l'hémoglobine est rendue facile. Nous étudierons dans le présent chapitre les modifications que va subir l'hémoglobine diffusée dans le liquide ambiant et ses transformations en bilirubine et en urobiline.

Rappelons tout d'abord les expériences qui montrent les affinités étroites de ces divers pigments. M. Dastre

en a donné dans le *Dictionnaire de Physiologie*¹ un exposé complet où nous avons puisé une partie des indications suivantes :

L'injection dans le sang des acides biliaires (Freichs), de l'ammoniaque, du chloroforme ou de l'éther (Nothnagel), de grandes quantités d'eau² (Hermann), de sérums étrangers (Landois), l'empoisonnement par le phosphore, le tartre stibié font apparaître la bilirubine dans les urines. L'injection dans le sang d'aniline ou de toluidine fait apparaître dans la bile un corps voisin de la méthémoglobine. Si l'on injecte dans la veine jugulaire d'un chien de l'hémoglobine, on constate de la bilirubine dans les urines.

De Tarchanoff a montré que l'injection intraveineuse d'une solution d'hémoglobine pratiquée chez un chien porteur d'une fistule biliaire augmente énormément la quantité de bilirubine excrétée.

A la suite de contusions, le sang extravasé disparaît peu à peu par oxydation et l'on observe à la place de la matière colorante du sang une série de colorations rappelant celles de la réaction de Gmelin ; si les altérations oxydantes sont moins marquées, on trouve souvent un dépôt de cristaux d'hématoïdine qui ne serait que la bilirubine, d'après des expériences de MM. Jaffé, Hoppe-Seyler et Salkowski.

M. Quincke a injecté dans le tissu cellulaire en diverses régions du sang défibriné, M. Latschenberger

1. A. Dastre. — Article « Bile ». *Diction. de physiol. de Ch. Richet*, t. II, p. 189.

2. Voy. également Lesné et Ravaut. — « Des rapports que présentent entre elles l'hémoglobinurie, la cholurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale ». *Soc. de biol.*, 14 déc. 1901, t. LIII, p. 1106.

de l'oxyhémoglobine cristallisée et ces auteurs ont pu constater, au bout de quelques jours, de l'hématoïdine et des pigments biliaires au lieu d'injection dans les tissus qui entourent le foyer encore liquide. Ces pigments biliaires se présentent sous forme de granulations jaune verdâtre (choléglobines), ne contenant pas de fer et destinées à se changer en bilirubine; à côté de celles-ci on trouve d'ailleurs d'autres granulations noires ferrugineuses, les mélanines.

D'autre part, certaines réactions chimiques démontrent la parenté de l'hémoglobine avec la bilirubine et l'urobiline. Ainsi l'action des acides énergiques sur l'hématine (dérivé de l'hémoglobine) produit de l'hématoporphyrine, isomère de la bilirubine. En partant également de l'hématine, « Hoppe-Seyler, Le Nobel, Nencki et Sieber ont obtenu la réduction des urobilinoïdes et Mac Munn a trouvé un corps identique à l'urobiline ordinaire en oxydant l'hématine par l'eau oxygénée dans l'alcool sulfurique ¹ ». En traitant de la bilirubine, par l'hydrogène naissant, Maly trouve de l'hydrobilirubine, pigment identique à l'urobiline. De même la cholécyanine, dérivée de la bilirubine, traitée par le peroxyde de plomb, donne un corps analogue à l'urobiline.

On peut donc considérer la bilirubine comme un premier pigment dérivé de l'hémoglobine et l'urobiline comme un pigment plus dégradé de ce même corps.

Nous avons recherché systématiquement dans nos

1. Olof Hammarsten. — *Lehrbuch der physiol. Chemie*, Wiesbaden, 1907, p. 602.

liquides hémorragiques l'oxyhémoglobine, la bilirubine et l'urobiline.

Nous avons employé, pour la recherche de la bilirubine, la méthode de Gmelin et celles de Grimbert et de Maréchal-Rosin; pour la recherche de l'urobiline, la méthode de Grigaut qui est beaucoup plus sensible que les méthodes antérieures¹; pour l'oxyhémoglobine, la méthode spectrale. Tous les liquides ont été centrifugés au préalable. La teinte des liquides indiquée dans le relevé ci-dessous est celle qu'ils ont conservée après centrifugation.

Relevé des observations.

I. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide rouge, puis brunâtre.

Oxyhémoglobine en quantité décroissante à chaque examen.

Première ponction, 80 p. 100 (au Sahli).

Deuxième ponction, 63 p. 100.

Troisième ponction, 10 p. 100.

Bilirubine (quantité massive à chaque examen), pas d'urobiline.

II. — *Hémothorax traumatique* ;

Liquide jaune. Bilirubine; pas d'urobiline.

III. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide jaune rougeâtre. Oxyhémoglobine. Bilirubine abondante. Urobiline.

IV. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide brunâtre. Oxyhémoglobine². Bilirubine. Urobiline.

1. On trouvera l'exposé de cette méthode nouvelle dans le chapitre V consacré à l'urobilinémie.

2. Dans les cas IV et V, l'examen spectroscopique a révélé la présence

V. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide malaga. Oxyhémoglobine. Bilirubine. Pas d'urobiline.

VI. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide jaune rosé. Oxyhémoglobine. Bilirubine. Pas d'urobiline.

VII. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide brunâtre. Oxyhémoglobine. Bilirubine. Pas d'urobiline.

VIII. — *Hémothorax traumatique* :

Liquide jaune d'or. Bilirubine. Urobiline.

IX. — *Hématome traumatique sous-cutané* :

Liquide brunâtre. Oxyhémoglobine. Bilirubine.

X. — *Pleurésie hémorragique récente* :

Au début de la maladie.

Liquide citrin. Pas de bilirubine. Pas d'urobiline.

XI. — *Pleurésie hémorragique ancienne* :

Examen au 30^e jour.

Liquide jaune. Bilirubine. Urobiline.

XII. — *Ascite hémorragique* (cirrhose du foie) :

Liquide jaunâtre.

Urobiline.

XIII. — *Hémorragie méningée* :

Examen à la 4^e heure de la maladie.

Liquide légèrement jaunâtre.

Pas d'oxyhémoglobine. Pas de bilirubine. Pas d'urobiline.

XIV. — *Hémorragie méningée* :

Liquide d'abord jaune (le 5^e, le 6^e et le 7^e jour).

de méthémoglobine. Ce pigment peut donc se trouver dans le processus hémolytique normal.

Contient des traces de bilirubine et d'urobiline.

Liquide rouge (le 10^e et le 12^e jour). Contient, en outre, une quantité massive d'oxyhémoglobine.

XV. — *Hémorragie méningée* :

Liquide jaune.

La recherche des pigments n'a pas été faite.

Nous avons recherché parallèlement les pigments dans le sérum sanguin des cas I, VIII et XI. Cette recherche est restée négative.

Si les rapports du pigment sanguin et du pigment biliaire ne sont pas discutés, le fait de constater des pigments biliaires dans les épanchements hémorragiques est loin d'être un fait banal. M. Hayem ¹, dans son livre sur le sang, écrivait en 1889 : « Dans ses études sur les extravasations sanguines, Langhans a constaté dans les foyers hémorragiques anciens la présence de la bilirubine. Quincke a fait la même observation. Mes recherches personnelles se sont bornées à l'examen des pigments contenus dans les foyers hémorragiques. A côté de l'hémoglobine se trouve dans les liquides de ces épanchements (pleuraux ou abdominaux) une certaine quantité d'urobiline dès que leur formation est assez ancienne ; mais, à moins que le malade n'ait eu de l'ictère, il n'y a pas de pigments biliaires. La transformation de l'hémoglobine en urobiline paraît se faire dans ces conditions sans que la matière colorante passe par l'état de bilirubine. » Dans un mémoire récemment publié, M. Hayem ² soutient encore une opinion sem-

1. G. Hayem. — « Du sang et de ses altérations anatomiques », p. 487, Paris, 1889.

2. G. Hayem. — « Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux chronique splénomégalique », *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1908, p. 122.

blable; il fait remarquer que l'hémoglobine dissoute peut circuler dans l'organisme et traverser tous les organes sans se transformer ailleurs que dans le foie en bilirubine; *in vitro*, dit-il, on n'a pu obtenir en partant de l'hémoglobine que de l'urobiline et il ajoute plus loin : « Dans les épanchements hémorragiques un peu abondants et anciens de la plèvre ou du péritoine, je n'ai, pour ma part, décelé à côté de l'hémoglobine que de l'urobiline. Il n'y avait de pigment biliaire que chez les malades ayant eu de l'ictère. »

Cette opinion n'est pas acceptée par d'autres auteurs. MM. Chastenet de Géry et Froin¹ ont noté chez leur malade atteint d'hémothorax, que la sérosité pleurale présentait une teinte jaune verdâtre avec réaction de Gmelin très prononcée. M. Froin², qui a étudié avec beaucoup de soin les processus hémolytiques dans les différentes séreuses, signale dans un de ses travaux que, dans 178 liquides céphalo-rachidiens, pleuraux et péritonéaux sanglants, il a constaté 53 fois, après centrifugation, la réaction de Gmelin. MM. Sabrazès et Muratet ont noté la présence d'urobiline dans le liquide céphalorachidien de l'hémorragie cérébrale³. M. Bard a décrit « la coloration biliaire du liquide céphalo-rachidien d'origine hémorragique⁴ ».

M. Milian a constaté dans le liquide de l'hémothorax la

1. Chastenet de Géry et G. Froin. — « Physiologie pathologique de l'hématome pleural ». *Revue de chir.*, 10 janv. 1905.

2. G. Froin. — « Hématolyse, pigments biliaires et cellule hépatique ». *Gaz. des hôp.*, 18 janvier 1906, n° 7.

3. Sabrazès et Muratet. — *Soc. de biol.*, 4 juillet 1903, t. LV, p. 912.

4. L. Bard. — *Soc. de biol.*, 28 novembre 1903, t. LV, p. 1498.

présence d'abondants pigments biliaires et d'urobiline¹.

Nos recherches ont confirmé ces résultats et nous pouvons dire avec MM. Widal, Abrami et Brulé : « La genèse de la bilirubine et de l'urobiline aux dépens de l'hémoglobine, indépendamment de toute intervention hépatique, est donc aujourd'hui un fait bien acquis². »

Nos observations nous ont permis de préciser le mécanisme intime de ce processus hémolytique local. Nous avons montré en particulier que les hématies extravasées étaient fragiles et qu'il était fréquent de déceler l'oxyhémoglobine libre dans le liquide centrifugé. Cette dernière constatation prouve bien que les modifications osmotiques de la paroi des hématies sont réelles et que l'exosmose de l'hémoglobine constitue un des actes normaux du processus hémolytique. Une fois mise en liberté dans le liquide ambiant, l'hémoglobine est transformée en pigments biliaires identiques à ceux que l'on trouve dans la bile et en urobiline identique à celle que l'on trouve dans l'urine.

C'est ce syndrome hémolytique que nous avons considéré, M. Guillain et moi, par une comparaison qui paraîtra justifiée, comme un *ictère hémolytique local*, cette dénomination signifiant que la formation des pigments biliaires et que la coloration des tissus et humeurs sont limitées à une région de l'organisme³.

1. Milian. — « Le liquide céphalo-rachidien », Paris, 1904, p. 90.

2. Widal, Abrami et Brulé. — « Les ictères d'origine hémolytique ». *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908.

3. Voy. une intéressante revue du Dr O. Weill. — « Sur la biligénie locale » dans le *Journal médical de Bruxelles*, 1909, n° 41.

Il resterait à déterminer enfin sous quelle influence l'hémoglobine est transformée ainsi en bilirubine et urobiline. On ne peut formuler, en cette matière, que des hypothèses¹. Une des plus vraisemblables, à notre avis, serait d'admettre la *prolongation de l'action de l'hémolysine*. L'hémolysine, dans ces conditions, amènerait progressivement la dégradation de l'hémoglobine en pigments biliaires et dérivés.

1. Pour M. Froin : « Il est impossible de comprendre l'hémoglobino-lyse et, par conséquent, la bilirubigénie sans incriminer une action des ferments leucocytaires et peut-être du ferment hématique lui-même. » (Hématolyse et Hématogénèse, p. 150.)

CHAPITRE IV

HÉMOLYSINES ET ICTÈRES D'ORIGINE HÉMATIQUE L'ICTÈRE HÉMOLYSINIQUE

ANÉMIES GRAVES AVEC ICTÈRE. — OBSERVATIONS ET RECHERCHES BIOLOGIQUES. — PRÉSENCE DANS LE SÉRUM SANGUIN D'ISOLYSINES TRÈS ACTIVES AYANT LES PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES ANTICORPS — ABSENCE D'AUTOLYSINES. — HYPOTHÈSE DE LA DESTRUCTION GLOBULAIRE LIMITÉE A UNE RÉGION DE L'ORGANISME. — L'ICTÈRE HÉMOLYSINIQUE. — UNITÉ DU PROCESSUS HÉMOLYTIQUE DANS LES ICTÈRES D'ORIGINE HÉMATIQUE.

Nous avons vu que dans les épanchements hémorragiques la cytolyse globulaire était conditionnée par la fixation sur les hématies d'hémolysines secrétées par l'organisme, et qu'ultérieurement l'hémoglobine se transformait en pigments biliaires et en urobiline.

Nous avons pensé que la présence d'hémolysines pourrait de même expliquer la genèse de certains ictères, qui paraissent dépendre d'une déglobulisation massive et rapide, comme on en observe dans les anémies graves et dans diverses maladies infectieuses.

Nous avons donc recherché les hémolysines dans quelques cas de ce genre.

Pour cette recherche, la technique a une très grande importance et il nous paraît indispensable d'indiquer avec certains détails celle que nous avons employée. Elle consiste essentiellement à mettre en contact le sérum du malade avec des hématies humaines normales, c'est-à-dire à déceler des isolysines.

Technique. — Le sang, prélevé par ponction veineuse aseptique, est recueilli dans des tubes à essai préalablement passés au rouge sombre. Les tubes à essai sont mis à l'étuve et, dès que la coagulation est produite (au bout de quinze minutes environ), on décolle le caillot avec une pipette stérilisée. Le caillot se rétracte rapidement et le sérum exsude en grande quantité; au bout de quelques heures on centrifuge et on le recueille aseptiquement.

Les globules rouges normaux ont toujours été prélevés sur nous-même par piqûre digitale aseptique. Recueillis dans une solution physiologique de NaCl (l'addition d'oxalate de potasse n'est pas nécessaire), ils étaient immédiatement centrifugés et séparés du liquide de lavage par décantation.

Le sérum est placé le premier dans de petits tubes à essai aseptiques à la dose de dix à quinze gouttes. On y ajoute ensuite une goutte de globules rouges normaux, sans les diluer dans l'eau salée. Les tubes sont laissés à la température du laboratoire; on les centrifuge au bout d'un quart d'heure, une demi-heure à la rigueur, et on note les résultats. Nous n'attachons de

valeur qu'à l'hémolyse franche, rouge cerise, accompagnée de dissolution massive des hématies.

Une fois l'hémolysine trouvée, nous en poursuivons l'étude par la recherche des caractères biologiques secondaires. (Inactivation par le chauffage à 56°, réactivation par le sérum frais..., etc...)

Avec cette technique, il ne se produit jamais d'isolyse à l'état physiologique. A l'état pathologique, il est très rare d'en trouver¹.

Si l'on prolonge le contact à l'étuve des globules rouges et du sérum et si l'on dilue les globules dans l'eau salée à 7 p. 1000, on peut obtenir une faible diffusion de l'hémoglobine dans un grand nombre de cas, à l'état pathologique et peut-être même à l'état normal.

Landsteiner et Leiner² examinent le sérum de cent enfants sains et malades et trouvent de nombreux sérums isohémolysants après vingt-deux heures de contact (2 heures d'étuve, 20 heures de glacière). Ils admettent la nature vraisemblablement physiologique de ce pouvoir du sérum, mais ils ne nient pas cependant la possibilité d'hémolysines pathologiques. Les constatations de Landsteiner et Leiner sont précieuses à noter³; elles montrent, à notre avis, qu'il ne faut atta-

1. Sur une série de 125 malades atteints d'affections diverses nous n'avons trouvé que les cinq cas dont nous parlerons plus loin : MM. Widal, Abrami et Brulé n'ont obtenu que huit sérums isohémolysants sur un total de 285 épreuves (*loc. cit.*).

2. Landsteiner et Leiner. — « Ueber Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut ». *Centr. f. Bakt. I. orig.*, t. XXXVIII, 1905.

3. Cette isolyse fruste permet d'expliquer la cholémie physiologique de l'homme.

cher de valeur dans l'isolyse qu'aux phénomènes hémolytiques immédiats et massifs.

Notre intention n'est pas d'étudier ici l'isolyse dans son ensemble. Nous ne nous attacherons qu'à la recherche des isolysines dans les états morbides où l'apparition d'un ictère plus ou moins prononcé paraît résulter d'une déglobulisation intense¹.

Voici tout d'abord les faits que nous avons observés. Ils sont au nombre de cinq. Le premier a fait l'objet d'une communication à la Société médicale des Hôpitaux en collaboration avec notre maître M. Chauffard². Les autres sont inédits.

OBSERVATION XVI. — *Anémie grave de type pernicleux. Subictère. Isosensibilisatrice active dans le sérum sanguin.*

M^{me} C..., quarante-neuf ans, salle Potain (15 mai-12 juin 1908).

Les antécédents de la malade ne révèlent rien d'important sinon une période d'anémie à l'âge de vingt-quatre ans, à la suite d'un accouchement.

C'est une femme qui a eu onze enfants. Elle les a tous nourris.

Malgré tout, elle était restée bien portante jusqu'en octobre 1907. A cette époque, à la suite d'une violente discussion, elle a été prise de troubles digestifs et de métrorragie, puis ses règles s'arrêtèrent (février 1908). Elle se mit progressivement à

1. Nous laisserons systématiquement de côté tout ce qui a été publié sur les phénomènes isolytiques dans divers états morbides, par MM. Camus et Pagniez, Schenk, Eisenberg, Bezzola, Petrone, Crile et Beebe, Richartz, Weinberg, Santini et Romani. D'ailleurs, dans beaucoup de ces travaux, il est tenu compte des phénomènes isolytiques atténués, auxquels nous n'attachons qu'une importance minime.

2. A. Chauffard et J. Troisier. — « Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves ». *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 10 juillet 1908, p. 94.

pâlier et à maigrir (2 kilogrammes en deux ans). Elle passe quelques jours dans le service en avril.

A la suite d'une métrorragie abondante, elle entre à l'hôpital. C'est une femme extrêmement pâle, le visage légèrement émacié et les pommettes saillantes. Les lèvres sont d'une blancheur intense. Les conjonctives oculaires et la muqueuse sublinguale présentent une teinte subictérique des plus nettes. Le reste des téguments présente la même pâleur un peu blafarde avec des reflets jaunâtres. Au niveau des membres inférieurs, et disposées symétriquement, on voit quelques taches purpuriques récentes.

On trouve, à l'examen du cœur, un souffle systolique extra-cardiaque. Bruit de rouet aux jugulaires.

La rate, le foie, les ganglions ne sont pas hypertrophiés.

Les troubles digestifs sont relativement peu intenses. L'appétit est conservé; il semble même exagéré certains jours. La malade se plaint surtout de pesanteur épigastrique après les repas. Jamais il n'y a eu de vomissements ni de mélæna.

Le suc gastrique a été examiné après repas d'épreuve; volume recueilli : 42 centimètres cubes. Flocons de mucus abondant. Couleur légèrement ambrée. Réaction très faiblement acide. Odeur fade peu prononcée. HCl : Gunzbourg très faiblement positif. Papier rouge Congo négatif.

Acide lactique Uffelmann, très faiblement positif. Berg, très faiblement positif.

Chlore total.	1 gr. 533 p. 1.000
HCl libre	0 gr. 073 —
Cl fixe ou minéral	1 gr. 314 —
Cl combiné ou organique.	0 gr. 146 —

Les matières fécales n'ont jamais été décolorées. Elles contenaient de l'urobilinogène et des traces d'urobiline (méthode de Denigès). L'examen microscopique ne décelait pas de parasites.

Les urines n'ont jamais contenu de pigments biliaires. Par contre, on a trouvé de l'urobiline en quantité notable dans les premiers examens (15 et 22 mai).

Le 26 mai, il y avait, pour vingt-quatre heures, 12 gr. 20

d'urée; 7 gr. 1 de chlorures, 1 gr. 4 de phosphates et 0 gr. 88 d'acide urique (volume : 1 lit. 050). Ni glycose, ni albumine.

Les autres appareils (poumons, système nerveux; organes génitaux) ne présentent rien d'anormal.

La température oscille entre 38° et 38°5.

La malade est restée dans le service pendant près d'un mois. Son état s'est progressivement amélioré: le purpura disparut en quelques jours; la pâleur du visage fut moins marquée et les lèvres se recolorèrent. En même temps, le subictère conjonctival disparut peu à peu, et l'on ne put mettre en évidence de l'urobiline dans les urines (26 mai).

Dans une première période (15-30 mai), la malade fut soumise au traitement arsenical et ferrugineux (arsénite de K, et protoxalate de fer), et à l'opothérapie médullaire. A partir du 30 mai, on donna de la cholestérine.

La malade sortit sur sa demande, le 12 juin.

Voici les résultats des premières recherches hématologiques exécutées chez cette malade :

28 avril 1908 (lors du séjour antérieur à l'hôpital) :

Globules rouges.	1.590.000
Hémoglobine	32 p. 100 (Sahli).
Globules blancs.	3.600

18 mai (en pleine période purpurique) :

Globules rouges	932.000
Hémoglobine	20
Globules blancs.	2.000

Sur 100 globules blancs on trouve :

Polynucléaires neutrophiles	48
Polynucléaires éosinophiles	1
Grands mononucléaires }	49
Moyens mononucléaires }	
Lymphocytes	2

3 mégalo blasts p. 100 globules blancs

22 mai :

N (des globules rouges)	1.143.000(Hayem)
R —	997.337
Valeur globulaire.	0,872

8 juin :

Globules rouges.	1.640.000
Hémoglobine	28 p. 100
Globules blancs.	2.800

Sur 300 globules blancs on compte :

Polynucléaires neutrophiles	70
Polynucléaires éosinophiles	2
Moyens mononucléaires	10
Grands mononucléaires	15
Lymphocytes	3

Globules rouges. — Les globules rouges présentent à chaque examen les mêmes altérations. Leurs dimensions sont extrêmement variables : on trouve des hématies ovalaires, circulaires, anguleuses. Les unes sont très volumineuses, les autres du diamètre des hématoblastes. Dans leur ensemble, les hématies ont un diamètre moyen supérieur à la normale ($8\ \mu$ 46 avec un maximum de $12\ \mu$ et un minimum de $5\ \mu$, 22 mai 1908).

La richesse des hématies en hémoglobine est également très variable; mais les globules faiblement teintés sont en majorité. La valeur globulaire moyenne est d'ailleurs abaissée (0,872 le 22 mai).

Sur préparations fixées, on trouve un assez grand nombre d'hématies polychromatophiles (5 à 10 p. 100 environ). De plus, il existe un certain nombre d'hématies à granulations basophiles (type Grawitz-Sabrazès) : deux par lame environ.

Sur préparations simples séchées, colorées par le réactif de Pappenheim, on rencontre de 2 à 5 p. 100 (suivant les jours) d'hématies granuleuses.

Les hématies nucléées sont exclusivement représentées par des mégalo blastes (1 à 3 p. 100 globules blancs). Il n'a pas été vu de myélocytes.

La résistance globulaire s'est montrée normale avec les différents procédés d'exploration. Avec les solutions aqueuses de chlorure de sodium, l'hémolyse débutait (hématies déplasmatisées) dans la solution à 0,48 p. 100. Dans la solution à 0,44 p. 100, l'hémolyse était franchement rouge. Les globules rouges mis au contact de nombreux sérums humains, normaux et pathologiques, n'ont jamais été hémolysés par ces sérums. Un sérum hémolytique humain (sérum de cancéreux hémolysant les globules rouges normaux) s'est même montré inactif vis-à-vis des globules rouges de notre malade.

La résistance des hématies à un sérum expérimental anti-humain¹ s'est de même montrée normale : la courbe de l'hémolyse était parallèle entre les globules rouges de la malade et les globules rouges témoins.

Le sang prélevé dans la veine médiane basilique est très fluide et un peu pâle.

Recueilli dans des tubes à essai préalablement passés au rouge sombre, il se coagule en 7 minutes. La rétraction du caillot est normale (début : 30 minutes).

L'hémoculture est restée négative (10 centimètres cubes de sang dans 300 centimètres cubes d'eau peptonée).

En présence de ce tableau clinique, et des résultats donnés par cette dernière enquête hématologique, deux diagnostics cliniques paraissaient devoir être discutés.

Il pouvait s'agir d'une anémie grave, secondaire à un cancer viscéral en évolution qui, dans l'espèce, aurait été un cancer de l'estomac. Mais si la première apparence de la malade, aussi bien que l'existence de troubles digestifs assez prononcés pouvaient éveiller une crainte de ce genre, l'examen plus prolongé et l'évolution ultérieure du processus nous paraissent peu favorables à cette hypothèse d'un cancer latent. Non seulement il n'existait ni tumeur, ni adénopathie, ni vomissements, mais de plus l'HCl libre n'était que très diminué, mais non supprimé, et nous avons vu assez rapidement, sous l'influence d'un traitement excitateur d'hématopoïèse, le sang se régénérer, les forces et l'appétit revenir, et une amélioration assez notable se pro-

1. Sérum de lapin ayant reçu en injections des globules rouges humains normaux.

duire, pour que cette femme ait pu quitter le service, malgré le désir que nous aurions eu de la conserver.

L'autre diagnostic possible et qui, croyons-nous, est le vrai, consiste à considérer ce fait comme un cas d'anémie grave confinant aux anémies pernicieuses et ayant évolué sous l'action d'un déterminisme pathogénique bien connu. Cette femme, en effet, avait subi onze gestations et nourri ses onze enfants, et cette cause d'appauvrissement organique extrême a certainement eu l'action la plus directe dans la genèse de sa cachexie anémique. En présence des résultats négatifs de l'hémoculture, il ne semble pas qu'une infection surajoutée puisse être invoquée.

Mais, en somme, ce diagnostic d'anémie grave chez une femme épuisée par une polypuerpéralité, restait assez banal et n'était appuyé que sur des constatations d'ordre symptomatique qui ne nous apprenaient rien au point de vue de la pathogénie plus intime du processus.

C'était l'analyse biologique du sérum qui devait, à cet égard, nous apporter les renseignements les plus instructifs, et voici la série des recherches qui ont été effectuées dans cette direction.

EXAMEN DU SÉRUM SANGUIN. — Le sérum sanguin, examiné à plusieurs reprises, a présenté nettement la réaction de Gmelin.

Sa densité s'élève à 1.048 (normale 1.028). Son point cryoscopique oscille entre $-0,81$ et $-0,85$ (normal $-0,55$).

Iso-agglutinine. — Le sérum, chauffé à 65° , agglutine nettement certains globules rouges d'hommes normaux. Il n'agglutine pas les globules rouges de la malade. (Pas d'auto-agglutinine).

Isolysine (Iso-sensibilisatrice). — Le sérum sanguin fraîchement recueilli hémolyse les globules rouges humains normaux; par contre, il ne possède aucune action hémolytante vis-à-vis des propres globules rouges de la malade.

Vis-à-vis de tous les globules rouges humains normaux essayés, l'hémolyse se produit à la température du laboratoire, toujours en quelques minutes, et d'une manière massive. Le phénomène est encore plus intense, si l'on met le mélange à l'étuve à 37° ou si l'on a conservé auparavant le sérum à 37° .

Les expériences suivantes vont nous permettre de préciser les

rapports de l'alexine et de la sensibilisatrice dans notre sérum. Ils sont, du reste, conformes aux données classiques.

Disparition de l'alexine. — L'hémolyse ne se produit pas si le sérum a été porté auparavant à 56° pendant une demi-heure ou si on l'a laissé vieillir pendant sept jours.

Présence d'une sensibilisatrice, thermostable, résistant à 56°. — Le sérum chauffé à 56° peut être réactivé par une égale quantité de sérum humain frais naturellement sans action. L'hémolyse est alors aussi intense qu'avec le sérum non chauffé.

Fixation de la sensibilisatrice sur les globules rouges. — On laisse au contact, pendant vingt heures, du sérum préalablement chauffé à 56° et des globules rouges normaux; il ne se produit pas d'hémolyse; on décante le sérum et on lave plusieurs fois le culot globulaire. L'on ajoute alors à l'émulsion des globules rouges quelques gouttes de sérum humain frais; il se produit aussitôt une hémolyse intense.

Disparition de la sensibilisatrice à 65-66°. — Chauffé à 65-66° pendant sept minutes, le sérum devient complètement inactif, même après addition de sérum frais.

Inactivité, puis disparition de la sensibilisatrice à 0°. — L'hémolyse ne se produit pas si on expose le mélange de sérum et de globules rouges à la température de 0° pendant une demi-heure. Si l'on porte à ce moment le mélange à l'étuve, l'hémolyse se produit immédiatement.

Mais si on laisse le mélange à 0° pendant vingt heures, la sensibilisatrice est détruite, et dans le mélange porté à l'étuve, il ne se produit aucune hémolyse après adjonction de sérum frais, et même au bout de plusieurs heures.

Vis-à-vis des propres globules rouges de la malade, son sérum s'est toujours montré inactif, et nous avons essayé inutilement plusieurs procédés pour mettre en évidence des propriétés hémolytantes dans ces conditions. L'adjonction au mélange de sérum frais humain, l'exposition du mélange successivement à 0° et à 37° (épreuve de Donath et Landsteiner), n'ont été d'aucune action; de même, le contact prolongé des globules rouges avec du sérum humain normal avant de les mélanger au sérum de la malade.

Vis-à-vis des globules rouges du lapin, le sérum de notre anémique a montré un pouvoir hémolytique beaucoup plus intense

que les sérums normaux humains. Dans les mêmes conditions d'expérience (extemporanément), le sérum de la malade hémolysait d'une manière massive les globules rouges du lapin avant que les sérums témoins aient présenté même une trace d'hémolyse. On notait des faits analogues avec les globules rouges du cobaye.

Nous avons recherché également s'il existait dans le sérum de notre malade une antisensibilisatrice, comme il en existe une à l'état normal (Besredka). On sait que les hématies ne se conservent dans leur propre sérum ou dans un sérum de même provenance animale que grâce à cette antisensibilisatrice spécifique; un sérum humain protège les globules rouges de l'homme contre l'action dissolvante d'un sérum de lapin antihumain (obtenu par inoculation de globules rouges d'homme au lapin, alors que le sérum du lapin normal ne possède aucun pouvoir protecteur.

Nous avons répété ces expériences avec le sérum de notre malade et plusieurs sérums témoins (homme et lapin). Nous n'avons trouvé aucune différence entre le pouvoir protecteur du sérum de notre anémique et celui du sérum humain normal vis-à-vis du sérum hémolytique antihumain.

Nous pensons donc qu'il n'y a pas d'insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sérum.

27 mai. Liquide céphalo-rachidien.

Liquide d'aspect normal. Pas de lymphocytose ni d'albumine en excès.

Point cryoscopique : $\Delta - 0,79$.

Urée : 0 gr. 283 par litre (uréomètre à mercure Yvon); normale : 0,15 à 0,35.

Le liquide céphalo-rachidien, mis au contact de globules rouges d'hommes normaux, n'a jamais déterminé d'hémolyse, même après addition de sérum humain normal frais. (La « sensibilisatrice » du sérum sanguin ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien.)

OBSERVATION XVII. — *Anémie grave de type pernicieux, consécutive à la grossesse. Subictère. Isolysine active dans le sérum.*

Maria D..., quarante ans, entre avec son bébé à la crèche de la clinique Laënnec (service du professeur Landouzy), le 10 juillet 1907

Dans les antécédents de cette femme, nous relevons de l'anémie au moment de l'établissement des règles et une pleurésie à l'âge de treize ans. Elle a été épuisée par une série de grossesses (cinq enfants et deux fausses couches). A la suite de son dernier accouchement, elle est restée très anémique, elle s'essouffle facilement et a fréquemment de l'œdème malléolaire.

C'est une femme de forte corpulence (62 kilogrammes; taille, 1^m54), profondément anémiée, le teint blafard, avec des reflets jaunâtres et les sclérotiques nettement ictériques.

Les cous-de-pied sont le siège d'un œdème peu prononcé. A l'examen du cœur, on trouve un souffle systolique extra-cardiaque. Un bruit de rouet très net au niveau des jugulaires. A l'examen des poumons, quelques modifications stéthoscopiques en rapport avec une condensation du sommet droit. (L'oculoréaction de Calmette est négative.)

Le foie est de volume normal, la rate nettement hypertrophiée (matité de quatre travers de doigt).

Les matières fécales sont normalement colorées. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. L'uro-biline n'a pas été recherchée.

La malade est soumise au traitement ferrugineux (protoxalate de fer), arsenical (liqueur de Fowler) et opothérapique (moelle de veau). Son état s'améliore progressivement; l'ictère disparaît, les lèvres se recolorent, l'appétit revient et la malade sort de l'hôpital très améliorée. Le 25 août, elle revient nous voir; elle est toujours très pâle, mais elle peut vaquer à ses occupations. Nous avons examiné son sang à trois reprises.

Examen du 14 juillet 1907 :

Globules rouges.	604.000
Globules blancs.	1.500
Hémoglobine (norm. : 13 p. 100). . .	2,5% (Hénocque).

Pourcentage des globules blancs :

Polynucléaires neutrophiles	65
Moyens mononucléaires	16
Lymphocytes	10
Grands mononucléaires	8
Polynucléaire éosinophile	1

Les globules rouges présentent de nombreuses altérations (anisocytose, poïkilocytose, légère polychromatophilie. Nous avons trouvé sur toute une lame, 4 hématies nucléées, 2 myélocytes neutrophiles et 5 hématies à granulations de Grawitz-Sabrazès.

La coagulation du sang est normale, et la rétraction du caillot se fait régulièrement.

Le sérum sanguin (VII gouttes), mis au contact d'une goutte de globules rouges humains normaux, produit une *hémolyse franche* en une demi-heure.

Un second examen de sang pratiqué le 10 août donnait les résultats suivants :

Globules rouges.	682.000
Globules blancs.	2.000
Hémoglobine	4,5 p. 100

Les globules rouges présentaient les mêmes altérations.

Un troisième examen, le 22 août, donnait :

Globules rouges.	1.550.000
Globules blancs.	3.000
Hémoglobine	9,5 p. 100

Le sérum sanguin n'a pas été examiné à ces deux derniers examens.

OBSERVATION XVIII. — *Anémie pernicieuse avec subictère. Isoly-sine active dans le sérum* (service du professeur Landouzy).

Il s'agissait d'une femme atteinte d'anémie pernicieuse accompagnée de troubles cérébraux (confusion mentale). Elle succomba quelques jours après son entrée à l'hôpital. L'examen du sang pratiqué deux jours avant la mort donnait :

Globules rouges.	1.047.000
Globules blancs.	4.000
Valeur globulaire	4

Pourcentage des globules blancs :

Polynucléaires neutrophiles.	81.25
Mononucléaires	17

Quelques myélocytes et hématies nucléées (normoblastes et mégalo blastes).

La coagulation du sang était normale. Réaction de Gmelin peu prononcée avec le sérum.

Le sérum (VI gouttes), additionné d'une goutte d'hématies humaines normales lavées, produisait une *hémolyse intense* presque instantanée.

OBSERVATION XIX. — *Pneumonie. Ictère. Isolysine active dans le sérum* (service du professeur Chauffard).

Il s'agissait d'un homme jeune, atteint de pneumonie franche aiguë. L'ictère était apparu vers le troisième jour de la maladie; il ne s'accompagnait d'aucun symptôme d'insuffisance hépatique. Les matières fécales étaient normalement colorées et riches en stercobiline. Urobilinurie intense. Pas de pigments biliaires dans l'urine.

L'examen du sang pratiqué le sixième jour, au moment où l'ictère était le plus marqué, donnait :

Globules rouges.	3.800.000
Hémoglobine	78 p. 100 (Sahli).

La résistance globulaire était normale (H^1 à 0,46).

La réaction de Gmelin sur le sérum était extrêmement nette.

Le sérum sanguin (XV gouttes), additionné d'une goutte d'hématies humaines normales lavées, produisait une *hémolyse intense* et rapide. Chauffé à 56°, il était inactivé. Il ne contenait pas d'autolysine.

OBSERVATION XX. — *Saturnisme subaigu. Subictère. Isolysine active dans le sérum* (service du professeur Chauffard).

Il s'agissait d'un homme d'une quarantaine d'années, entré à l'hôpital pour une colique de plomb. L'intoxication saturnine était récente et paraissait très prononcée. On était frappé de l'aspect particulièrement anémique du malade et de la coloration manifestement ictérique des sclérotiques.

A l'examen du sang on trouvait :

Globules rouges.	3.600.000
Hémoglobine	72 p. 100 (Sahli).

La résistance globulaire était normale (H^1 à 0,44).

Le sérum contenait des pigments biliaires et de l'urobiline.

Le sérum (XV gouttes), additionné d'une goutte d'hématies humaines normales lavées, produisait une *hémolyse intense et rapide*. Après chauffage à 56°, l'hémolysine était inactivée. Le sérum ne contenait pas d'autolysine¹.

Nous devons l'observation suivante à l'obligeance de notre ami H. Darré, qui doit en faire prochainement l'objet d'une communication.

OBSERVATION XXI. — *Anémie et ictère au cours d'une septicémie streptococcique post-scarlatineuse. Isolysine active dans le sérum.*

O... Germaine, âgée de quatre ans, entre à l'hôpital Pasteur le 4 mars 1908.

On ne relève rien d'important dans ses antécédents. On apprend qu'elle vient d'être atteinte de scarlatine de moyenne intensité et régulière. Le 2 mars, au huitième jour de cette maladie, éclatent tout à coup des phénomènes généraux graves et une fièvre intense.

Le 4 mars, jour de l'entrée à l'hôpital, on constate une

1. La nature hématogène de l'ictère des saturnins semble bien démontrée dans cette observation par la présence de l'hémolysine. Dans une observation publiée avec M. Léon Bernard, nous avons admis la nature hémolytique d'un ictère saturnin, en nous basant surtout sur la coïncidence des phénomènes de déglobulisation et de l'ictère, sur l'absence de décoloration des fèces et de signes d'intoxication biliaire. (Sur un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie et ictère. *Soc. méd. des Hôp.*, 22 mai 1908.)

On peut encore faire valoir un autre argument : la fréquence des hématies granuleuses de Chauffard-Fiessinger dans le saturnisme. Nous avons relaté (Méningo-encéphalite saturnine. *Tribune méd.*, 9 janvier 1909) deux cas de saturnisme avec réaction granuleuse du sang. Dans l'un, il y avait 4 p. 100 d'hématies granuleuses; dans l'autre, 11 p. 100. Ce dernier avait trait à un saturnin, âgé de quarante-trois ans, subictérique et anémique (G. R. = 3.775.000; H = 50 p. 100; G. B. = 9.600). Le sérum sanguin ne contenait cependant ni isolysine ni autolysine; H^1 = 0,48.

L'ictère saturnin peut donc s'accompagner d'une forte proportion d'hématies granuleuses, nouvelle raison pour le considérer comme un ictère hémolytique.

angine diphtéroïde à streptocoque avec rhinite purulente, une tuméfaction énorme des ganglions du cou; fièvre à 40°, pouls à 140, dyspnée toxique, langue sèche, face extrêmement pâle, sans ictère et des troubles nerveux très marqués : agitation extrême alternant avec une prostration très profonde, inégalité pupillaire, strabisme, exagération des réflexes rotuliens, signe de Babinski; on ne constate ni signe de Kernig, ni raideur de la nuque; le liquide céphalo-rachidien est normal.

Il s'agissait là d'une infection générale ayant pour point de départ l'angine streptococcique.

Le même état persiste les jours suivants, la température oscillant aux environs de 39°5.

Le 8 mars, on constate une très légère teinte subictérique des conjonctives; le 9 mars, l'ictère est très net, mais encore léger. On est frappé de l'extrême pâleur des muqueuses, qui jusque-là étaient colorées, et de la teinte blafarde des téguments rappelant celle des malades atteints d'anémie grave; on note aussi une éruption purpurique siégeant aux coudes et aux genoux. Les troubles digestifs sont peu marqués : il existe seulement quelques nausées, mais pas de vomissements; il n'y a ni diarrhée, ni constipation, les selles ne sont pas décolorées. Le foie est légèrement augmenté de volume, il dépasse les fausses côtes de deux travers de doigt; il n'est pas douloureux. La rate est un peu hypertrophiée. Les urines sont émises involontairement; elles ne contiennent pas de pigments biliaires (réaction de Gmelin). Les troubles nerveux persistent; l'état général est très mauvais.

Le 10 mars, l'ictère est extrêmement intense; l'éruption purpurique s'est étendue; des hématomes se sont produits au niveau de piqûres d'huile camphrée; il n'y a pas d'autres hémorragies. La malade a une selle très colorée; les urines, très foncées, tachent le linge en jaune; elles contiennent des pigments biliaires mais pas d'hémoglobine. Le pouls est à 140, la température à 39°2.

L'enfant succombe le 11 mars à 10 heures du matin. (Il y a eu opposition à l'autopsie.)

Examen du sang le 10 mars :

Globules rouges. . . ,	2.070.000
Globules blancs. . . ,	32.000

Poikilocytose, très forte anisocytose avec quelques globules très volumineux. Hypochromie très marquée. 2 à 3 p. 100 d'hématies granuleuses (préparations fraîches colorées avec le bleu de Unna).

La résistance globulaire est normale : avec les solutions aqueuses chlorurées, l'hémolyse commence dans la solution à 0,50 p. 100. Le liquide est franchement rouge dans la solution à 0,44 p. 100 (hématies déplasmatisées). Pas d'hémolyse même au bout de vingt-quatre heures avec les sérums humains pathologiques (scarlatineux, érysipélateux).

Le sang coagule rapidement (cinq minutes). Le caillot est très lentement et très faiblement rétractile.

Le sérum sanguin a une couleur jaune-vert intense et donne la réaction du Gmelin.

Il agglutine avec une extrême intensité les globules rouges humains. Il n'y a pas d'auto-agglutination (procédé Pagniez, et examen entre lame et lamelle).

Pas d'hémolyse des globules de la malade par son sérum (1 partie de globules pour 20 de sérum), même après exposition à 0° pendant une demi-heure (Donath-Landsteiner).

Hémolyse intense avec les globules rouges humains (convalescents de scarlatine et d'érysipèle, ces globules n'étant pas hémolysés par d'autres sérums humains). L'hémolyse a été recherchée à 37° ; elle était extrêmement intense au bout d'une demi-heure, quand on examina les tubes pour la première fois (1 partie de globules pour 20 de sérum).

L'hémolyse ne se produit pas si on maintient le mélange à 0° pendant une demi-heure, mais se produit rapidement quand on porte le mélange à l'étuve à 37°.

Le sérum, chauffé à 55° pendant une heure n'hémolyse plus les globules rouges humains, mais il peut être réactivé par une addition de sérum humain frais non hémolytique (XV gouttes de sérum de rougeoleux convalescent pour XX gouttes de sérum chauffé). Le plasma oxalaté maintenu à la glacière pendant dix jours a conservé le pouvoir agglutinant, mais n'est nullement hémolytique. Si l'on ajoute XX gouttes de sérum humain frais non hémolytique à LX gouttes de plasma oxalaté et à 1 goutte d'hématies humaines lavées, l'hémolyse se produit avec une très grande intensité.

Nous reproduisons ci-dessous une observation d'ictère hémolysinique qui a été publiée récemment par MM. A. Chauffard et C. Vincent¹. Ce cas étant très démonstratif, nous avons cru devoir le relater presque *in extenso*.

Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu.

Il s'agit d'un homme de quarante-sept ans, actuellement sans profession, qui entra d'urgence à l'hôpital Cochin, le 12 juillet 1909 au cours de la soirée, dans un état presque comateux.

Voici les renseignements qu'il donna sur sa famille, sa vie antérieure, le début de sa maladie, quand, au bout de trois ou quatre jours, il put rassembler ses souvenirs.

Ses parents étaient Allemands, d'ailleurs ordinairement en bonne santé. Ils sont morts d'une affection que le malade ne peut préciser. Il eut sept frères ou sœurs, desquels un frère et une sœur seulement restent. Celle-ci aurait un teint subictérique.

Lui-même a exercé la profession de commis voyageur, puis abandonna cette profession très fatigante qui l'obligeait à des écarts de régime.

Actuellement, il ne travaille plus, est devenu un homme à principes qui se nourrit exclusivement de végétaux, ne boit que de l'eau, mène une vie très régulière, s'observe très minutieusement. Il signale dans ses antécédents pathologiques : a) la scarlatine quand il était au régiment; b) un ictère survenu, il y a cinq ans, à l'âge de quarante-deux ans, dont il ignore l'origine et qui paraît s'être accompagné de selles décolorées. « Ses matières, dit-il, étaient comme des crottes de chien. »

Il nie formellement toute syphilis, tout éthylysme. On ne relève chez lui aucune trace d'une intoxication ou d'une infection susceptible de déterminer les phénomènes que nous relatons;

1. Chauffard et C. Vincent. — « Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu ». *Semaine médicale*, 23 décembre 1909, p. 601.

en particulier, il n'est jamais allé dans des pays à malaria et n'a jamais eu de fièvre palustre.

Rien donc ne troublait sa santé depuis cinq ans quand éclatèrent les accidents pour lesquels il fut amené à l'hôpital.

Voici dans quelles conditions :

Il était parti au début de juin de cette année pour la Bretagne (à Perros-Guirec), où il avait résolu de passer trois mois. Il y vivait de sa vie réglée habituelle, se nourrissait surtout de végétaux, marchant beaucoup (il faisait jusqu'à 30 kilomètres par jour), prenant des bains de soleil; bref, était dans un bon état de santé.

Il signale, toutefois, à son arrivée en Bretagne, un très léger malaise (courbature) qu'il rapporte à l'ingestion de poissons, moules, araignées de mer, qu'il avait ajoutés à son repas; il relate encore, à la fin de juin, quelques accès fébriles survenus sans cause appréciable.

Sa maladie commence le 8 juillet, au moins cliniquement. Ce jour-là, il s'aperçoit que ses urines sont, suivant son expression, couleur de bière anglaise. Le 9, on lui fait remarquer dans un magasin qu'il a les yeux jaunes. Le 10, il a des frissons, et, se sentant mal à l'aise à Perros-Guirec, il rentre à Paris.

Il est tellement fatigué qu'il a peine à monter son escalier.

Chez lui, il se couche et vomit de la bile en grande quantité. Le lendemain 11, il perd conscience. La concierge nous dit plus tard que ce jour-là, il vomit du sang et de la bile, évacua des matières sanglantes, et émit des urines fortement rouges.

C'est dans ces conditions que, le 12 juillet au soir, il entra à l'hôpital Cochin. (A ce moment nous ne savions rien de tout ce qui s'était passé les jours précédents.)

Le lendemain, le malade est dans le coma, ou plutôt il semble dormir d'un sommeil extrêmement profond dont les fortes excitations le tirent pour quelques instants; il répond alors avec précision aux questions, puis retombe très rapidement dans son état. On remarque qu'il est fortement jaune, teinte jaune serin des téguments et des conjonctives.

Le 13 juillet, on retrouve le malade dans le même état; même torpeur voisine du coma, même absence de fièvre. Mais, au symptôme ictère, deux phénomènes capitaux se sont ajoutés pendant la nuit; dans un effort de défécation, il a souillé sa

chemise d'une large tache bilieuse, et il a émis environ 450 gr. d'une urine *rubis* qui présente au spectroscope les raies de l'hémoglobine, et au microscope ne montre pas de globules rouges.

Notre malade n'a donc pas un ictère par rétention; il a un *ictère avec hémoglobinurie*; et déjà l'on pense que ces deux phénomènes sont liés à une importante destruction globulaire, car, sous le fond jaune ictérique, les téguments et les muqueuses sont décolorés.

Le foie et la rate sont de dimension normale.

L'appareil respiratoire ne présente aucun phénomène pathologique; de même, l'appareil circulatoire; la pression artérielle prise au Vaquez est de 13.

L'après-midi se passe comme la matinée et comme le 12. Le malade est toujours dans un état de torpeur dont il est difficile de le tirer.

Pourtant, il urine un peu plus que la veille; il émet, en effet, 330 grammes d'urine *rubis*.

Le 14, le patient va mieux; la torpeur est un peu moins profonde; les moments de veille sont plus longs; et surtout il commence une crise urinaire; il émet dans les vingt-quatre heures 4.500 grammes d'une urine à peine rosée, encore légèrement albumineuse.

Le lendemain, le mieux s'est accentué; le malade donne sans trop de fatigue des détails sur ce qui lui est arrivé.

Son teint est toujours jaune, mais moins foncé que précédemment; ses muqueuses sont toujours décolorées.

Le foie et la rate conservent leur volume normal.

Les matières fécales, peu colorées, nagent dans une boue bilieuse surcolorée qui renferme en abondance des *pigments biliaires* et de l'*urobiline*.

Les urines sont de coloration normale; cependant la réaction de Weber y est encore légèrement positive; leur volume est 4.500 centimètres cubes.

A partir du 16 juillet, le malade s'achemine progressivement vers la guérison; il répare peu à peu son anémie, en même temps que son ictère disparaît et que ses urines redeviennent tout à fait normales.

Au début d'août il peut quitter le service, encore légèrement

ictérique, mais toujours sans augmentation de volume du foie et de la rate.

Nous avons revu cet homme au début d'octobre; il était à ce moment encore un peu fatigué; puis au milieu de novembre, cette fois-ci guéri au moins cliniquement.

Nous donnons ci-après trois tableaux dans lesquels se trouvent résumés les résultats successifs des recherches très complexes faites sur l'urine, les éléments figurés du sang et le sérum.

Le sérum sanguin du malade contenait une hémolysine extrêmement active; elle présentait les caractères classiques des anticorps.

Nos expériences ont été faites d'abord en pleine crise avec le sérum faiblement laqué (obtenu par centrifugation immédiate), puis après la crise avec le sérum non laqué. Dans le premier cas, action hémolysante légère, mais incontestable, du sérum du malade sur ses propres globules; action hémolysante très forte pour les globules de deux sujets pris au hasard dans nos salles (tabes avec arthropathie et gastrite éthylique; action négative dans un troisième cas (jeune fille choréique).

Dans notre seconde série d'expériences, pratiquée le 24 juillet, alors que cliniquement la guérison presque complète était obtenue, le sérum de notre malade n'était, pour ses globules, ni agglutinant, ni hémolysant; par contre, il exerçait cette double action très énergiquement sur les globules de cinq malades pris au hasard dans le service. L'hémolyse était *brutale*, se produisant d'emblée et avec toute son intensité à la température du laboratoire, à peine augmentée par le séjour à l'étuve. Un autre malade, atteint d'un néoplasme laryngé, faisait exception; chez lui, hémolyse et agglutination faisaient défaut.

Après chauffage à 55°-57°, le sérum était inactivé et n'agissait plus sur les mêmes hématies qu'il cytolisait énergiquement avant le chauffage. En revanche, sa réactivation était immédiate par addition d'une goutte de sérum de cheval relativement frais ou d'une goutte de sérum de cobaye dépourvu de toute propriété hémolytique. De plus, une goutte d'hématies susceptibles d'être hémolysées, mise au contact de dix gouttes de sérum chauffé, débarrassait ce sérum de sa sensibilisatrice; en effet, après décantation du mélange globules rouges-sérum, le sérum même

ÉTUDE DE L'URINE

DATES	QUAN- TITÉ	COULEUR	Δ	ÉLÉMENTS FIGURÉS		ÉLÉMENTS CHIMIQUES ANORMAUX					ÉLÉMENTS CHIMIQUES NORMAUX	
				G.R.	Cylindres granuleux	Hémoglobine	Albumine	Pilules Bilaires	Urobiline	Sel de fer	NaCl	Urée
13 juil.	450	Rubis.	— 0,56	0	Nombreux.	Raies de l'hémoglo- bine et de la méthémo- globine	Forté.	0	0	0	Dosé dans les 130 ^{gr} du 13 et les 300 du 14.	Id.
14 —	4.500	1 ^{re} miction, 300 rubis, autres mictions, 1.200 à peine teintée.	— 0,99	0	Nombreux. Plus rares.	Couleur la veille.	Forté.	0	Assez forte quantité.	0	0,30	8 gr.
15 —	4.600	Clair.	»	0	Très rares.	Raies à peine visibles. Weber légèrement positif.	Présence.	0	»	»	»	»
17 —	4.500	Clair.	»	0	0	Weber négat. tif.	Légère.	0	Urobiline abondante.	0	3,60	16,87
19 —	4.500	Clair.	»	0	0	0	0	0	Urobiline abondante.	»	4,72	22,5
17 nov.	4.500	Clair.	»	0	0	0	0	0	Trace d'urobiline.	»	48,60	8

ÉTUDE DES GLOBULES

DATES	NUMÉRATION		HÉMO- GLOBINE	POURCENTAGE				HÉMATIES granuleuses	HÉMATIES déplasma- tisées
	Globules rouges	Globules blancs		Poly.	Grands mono.	Moyens mono. lympho.	Eosino.	Myélo.	Hématies nucléées p. 100 g. h.
14 juillet . . .	920.000	40.000	40 %	74	9	47	0,5	1,7	46
19 — . . .	1.700.000	9.000	45 %	75	8,1	45	40	4 à granal.	4
24 — . . .	1.920.000	4.400	"	60,8	"	26	5	0	0
4 août . . .	3.100.000	2.400	35 %	67	8	21	3	0	0
20 octobre . . .	"	"	63 %	64	9	24	3	0	0
17 novembre . . .	4.402.000	3.000	80 %	"	"	"	"	"	"

Jamais il ne fut constaté dans le sang de parasites exo ou endoglobulaires.

ÉTUDE DU SÉRUM

DATES	TEMPS de coagulation	Δ	HÉMOGLOBINE libre	PIGMENTS BILIAIRES et urobiline	DONATH	EHRlich	HÉMOLYSINES
13 juillet . . .	La coagulation a été toujours très rapide. Elle s'est faite toujours entre 5 et 10'. — Rétraction du caillot rapide. — Pas de redisso- lution totale.	— 1,04	Très fort laquage.	Les pigments bi- liaires et l'urobi- line, présents dès le premier jour, persistent encore aujour- d'hui.	Négatif.	"	Les hémolysines présentes dès le premier jour sont restées ac- tives jusqu'au 17 nov..
14 — . . .		"	Fort laquage.		Négatif.	"	
16 — . . .		— 0,80	Léger laquage.		Négatif.	"	
17 — . . .		"	"		"	"	
19 — . . .	Rétraction du caillot rapide. — Pas de redisso- lution totale.	"	"		"	"	
24 — . . .		"	"		"	"	
4 août . . .		"	"		"	"	
20 octobre . . .		— 0,60	"		Négatif.	"	
17 novembre . . .		"	"		"	"	

réactivé avec du complément neuf n'était plus hémolytique pour des globules qu'il hémolysait d'ordinaire, tandis qu'au contraire les globules du mélange lavés étaient hémolysés immédiatement par une goutte d'un sérum dépourvu à lui seul de propriétés hémolytiques.

Le 4 août, le 20 octobre, la même série d'expériences fut pratiquée. Neuf échantillons furent hémolysés, mais cette fois seulement à l'étuve à 37° et au bout d'une demi-heure. Par conséquent l'hémolysine, encore active à 1 p. 10 (1 goutte de sérum du malade pour 9 gouttes de sérum physiologique), l'était moins cependant que dans la précédente série d'expériences. Ses autres caractères (inactivation par chauffage à 55°-57°, réactivation par sérum neuf) étaient les mêmes. Nous rappelons qu'elle n'agissait plus sur les propres hématies du malade.

L'expérience reprise le 17 novembre fut encore positive, mais légèrement cette fois; l'hémolyse était lente à se faire et très peu intense.

A un examen ultérieur¹ pratiqué en décembre 1909, l'hémolysine avait entièrement disparu du sérum sanguin.

Dans les observation que nous venons de rapporter et qui toutes ont trait à des malades plus ou moins déglobulisés et ictériques, le sérum sanguin était doué d'un pouvoir hémolytique considérable en rapport avec la présence d'isolysines extrêmement actives. Nous avons pu étudier complètement les propriétés biochimiques du sérum dans le cas XVI.

Les diverses propriétés de ce sérum étaient celles des sensibilisatrices de Bordet ou anticorps (thermostabilité à 56° et réactivation par le sérum frais, fixation sur les globules rouges², etc.). Aussi n'insisterons-nous pas sur ces caractères généraux.

Il était important de savoir s'il n'y avait pas chez

1. Communication orale.

2. Voyez chapitre I.

notre malade insuffisance d'antisensibilisatrice¹ comme MM. Widal et Rostaine² l'ont signalé dans l'hémoglobinurie paroxystique. Nos expériences, relatées dans l'observation, nous ont montré qu'il n'en était rien. Le sérum de notre malade ne devait ses propriétés hémolysantes qu'à l'iso-sensibilisatrice qu'il contenait.

D'autre part, le sérum était incapable de dissoudre les propres globules rouges du malade, même après l'épreuve de Donath-Landsteiner. L'absence d'autoly-sine n'a pas lieu de nous surprendre après nos recherches sur l'hémothorax, où nous avons vu le sérum sanguin présenter un pouvoir hémolytique intense vis-à-vis des hématies d'homme normal et respecter les hématies du sang du malade. L'hémolysine dans ce cas était sécrétée par l'organisme, comme nous l'avons supposé, exclusivement pour détruire les globules extravasés de l'hématome.

N'y a-t-il pas dans cette analogie une raison de rapprocher, au point de vue pathogénique, les hémolysinémies ictériques de ce que nous avons appelé l'ictère hémolytique local? L'ictère par hémolysine ne serait-il pas dû à une destruction globulaire limitée à un territoire de l'organisme, la moelle osseuse, le foie ou plus vraisemblablement la rate? On s'expliquerait ainsi que les hématies du sang périphérique aient conservé une résistance absolument normale aux différents procédés d'exploration (solutions salines hypotoniques, sérum

1. On sait qu'il y a dans le sérum deux forces antagonistes qui tendent, l'une à détruire, l'autre à conserver les globules rouges (Besredka). Cette dernière a été désignée sous le nom d'antisensibilisatrice.

2. Widal et Rostaine. — Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. *Soc. de Biol.*, 18 février 1903, t. LVIII, p. 321.

anti-humain). Il en était de même dans l'hémothorax, où les hématies du sang périphérique des blessés ne fixaient pas l'hémolysine et avaient une résistance normale.

On peut donc concevoir que dans les anémies accompagnées d'ictère il y ait une destruction partielle des globules rouges de l'organisme sous l'influence de l'hémolysine, et qu'à sa suite apparaissent l'ictère, l'urobilinurie et la polycholie fécale. Dans la plupart des cas, l'ictère évolue parallèlement à la poussée déglobulisante et disparaît au moment de la régénération sanguine.

Tous ces caractères cliniques et biologiques montrent qu'il faut rattacher ce syndrome ictérique à un processus hémolytique. Nous avons proposé, avec M. Chauffard, de désigner cet ictère sous le nom d'*ictère hémolysinique*, pour rappeler la présence de l'hémolysine libre dans le sérum. On doit le classer dans le cadre nosographique à côté des ictères « hémolytiques ».

On pourrait interpréter de la même façon l'ictère qui apparaît dans les crises d'hémoglobininurie paroxystique. Il existe cependant entre les deux maladies des caractères différentiels importants.

Il nous suffit de dire que dans l'hémoglobininurie paroxystique le froid détermine des phénomènes d'hémolyse, *in vivo*, comme le démontre l'expérience d'Ehrlich, et *in vitro*, comme le démontre celle de Donath-Landsteiner. On sait que dans la première l'immersion du doigt ou de la main dans l'eau glacée

fait apparaître localement l'hémoglobininémie. La seconde consiste à mettre en contact le sérum d'hémoglobininurique et les globules rouges lavés du même malade; on laisse le mélange une demi-heure à 0° puis deux heures à 37°; une hémolyse intense se produit. L'hémolyse est peu marquée ou même nulle dans les tubes qui ont été mis directement à 37°, sans avoir passé à 0°¹.

Pratiquées sur nos malades, sur celui de MM. Chauffard et Vincent et sur celui de M. Darré, les deux épreuves sont restées négatives.

Malgré tout, il est probable qu'il s'agit de processus très voisins, car il y a dans les deux états morbides production d'hémolysines et destruction globulaire suivie ou d'hémoglobininurie ou d'ictère.

Les différences paraissent encore plus grandes si l'on compare notre ictère hémolysinique avec les ictères hémolytiques décrits par M. Chauffard et par M. Widal. Dans ces ictères, la fragilité globulaire est manifeste, et le sérum sanguin est dénué de tout pouvoir hémolytique² (Widal et Philibert). Dans l'ictère hémolysinique, au contraire, la résistance globulaire est normale et le sérum doué d'un pouvoir hémolytique considérable.

Tout distingue donc en apparence, sur le terrain biologique, les ictères hémolytiques des ictères hémolysiniques.

1. J. Donath und K. Landsteiner. — Ueber paroxysmale Hämoglobininurie. *Mönsch. med. Woch.*, 6 septembre 1904, p. 1590-1593.

2. Widal et Philibert. — La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. *Gaz. des Hôp.*, 19 septembre 1907.

Nous croyons cependant que les processus ne sont pas essentiellement différents. Il est vraisemblable que les deux syndromes en question correspondent à des *phases différentes* du processus hémolytique. Un certain nombre d'arguments militent en faveur de cette manière de voir, dont nous ne nions pas le caractère hypothétique.

Dans les faits que nous avons observés (ictère hémolysinique), l'*hémolysine* est libre dans le plasma sanguin; dans l'ictère « hémolytique avec fragilité globulaire », tout se passe comme si une hémolysine s'était *fixée* sur les hématies : le sérum est inactif et les hématies se comportent comme des hématies sensibilisées; ces hématies, en effet, sont fragiles et hémolysent sous l'influence du sérum humain. On peut par conséquent les comparer aux hématies extravasées qui, comme nous l'avons montré dans la première partie de notre travail, ne sont devenues fragiles que parce qu'elles ont fixé les hémolysines¹.

On constate, en outre, dans l'ictère hémolytique acquis, l'auto-agglutination des hématies. Or, l'auto-agglutination peut n'être que la première phase de l'autolyse, comme nous l'avons vu dans un cas d'hémothorax. Il est donc vraisemblable d'admettre, dans l'ictère hémolytique acquis, l'intervention d'une autolysine humorale capable d'altérer les globules rouges.

D'après cette théorie, il y aurait, conformément aux

1. Rappelons également que le plasma des hémothorax peut être dénué de tout pouvoir hémolytique.

conceptions de Nolf¹, une unité complète dans les processus hémolytiques. La première phase consiste en la production d'hémolysines par l'organisme; dans la seconde, il y a fixation de cette hémolysine sur les hématies, qui deviennent fragiles. C'est la première de ces phases que l'on observe dans l'ictère hémolysinique, et la seconde dans l'ictère hémolytique

Un certain nombre de faits paraissent favorables à cette théorie. Ainsi, dans l'ictère chloroformique, MM. Quénu et Küss² ont noté que le pouvoir hémolytique du sérum sanguin pouvait être augmenté et la résistance globulaire normale. D'autre part, MM. Chevrier, Bénard et Sorrel³ ont vu qu'il pouvait y avoir une fragilité globulaire marquée et que le sérum restait inactif.

Dans l'hémoglobininurie paroxystique elle-même, l'autolysine de Donath et Landsteiner peut manquer. Dans quelques observations, elle fait place à une fragilité globulaire incontestable. Pour ne parler que des faits récents, signalons celui de MM. Foix et Salin⁴.

M. Sacquépée⁵ a publié une observation d'ictère streptococcique avec fragilité globulaire. Dans le cas

1. P. Nolf. — Article « Hémolyse », *Diction. de physiol. de Ch. Richet*, VIII, f. 2, p. 397.

2. Quénu et Küss. — Note sur les ictères post-chloroformiques. *Bull. de la Soc. de chir. de Paris*, 4 novembre 1908, p. 1108.

3. Chevrier, René Bénard et Sorrel. — Les modifications de la résistance globulaire au cours des cholémies chloroformiques. *Soc. de Biol.*, 1909, t. LXVII, p. 596.

4. Foix et Salin. — Un cas d'hémoglobininurie paroxystique *a frigore* par altération globulaire. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 31 décembre 1909, p. 941.

5. Sacquépée. — Ictère grave streptococcique. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 22 janvier 1909, p. 164.

de M. Darré que nous avons relaté, la fragilité manque et il existe une isolysine extrêmement active.

Des causes identiques sont donc capables de déterminer l'ictère hémolytique par fragilité globulaire et l'ictère hémolysinique. C'est un argument de plus en faveur de l'unité du processus hémolytique.

Si l'on accepte cette conception, il paraît nécessaire d'admettre que des hémolysines interviennent dans tous les états morbides consécutifs à l'hématolyse, qu'il s'agisse des ictères ou des hémoglobinuries d'origine hémolytique. De même que l'organisme lutte contre les microbes en produisant des anticorps spécifiques, il élabore des anticorps hématiques, les hémolysines, pour amener la destruction de ses propres globules rouges.

Ajoutons que l'on ne connaît pas encore avec certitude les éléments anatomiques chargés de la production des anticorps, et en particulier des anticorps hématiques. D'après la théorie d'Ehrlich, toutes les cellules de l'organisme posséderaient cette propriété. D'après celle de Metchnikoff, seules les cellules phagocytaires seraient capables de produire des anticorps. Signalons que Nolf a observé la production d'autohémolyse dans le sang circulant de chiens et de lapins privés de leur foie¹.

L'ensemble des observations que nous avons rapportées plus haut nous montre que les ictères hémolysiniques ne constituent pas une maladie autonome à proprement parler. Ces ictères, ou plutôt ces hémoly-

1. Nolf. — Article « Hémolyse », p. 463.

sinémies ictérigènes, se rencontrent dans divers états morbides. On les voit au cours d'infections, la pneumonie, la streptococcie (obs. de M. Darré), et au cours d'intoxications (saturnisme). D'autres fois, l'étiologie échappe, comme dans nos trois premières observations (obs. XVI, XVII, XVIII) et dans celle de MM. Chauffard et Vincent. Il faut, croyons-nous, considérer l'ictère hémolysinique comme un véritable syndrome appartenant à la pathologie du sang. Il rentre dans ce groupe d'affections comprenant l'ictère hémolytique congénital, les ictères hémolytiques acquis, les hémoglobinuries paroxystiques et toxiques, les anémies pernicieuses avec ictère et même certaines polyglobulies¹.

Toutes ces affections, d'apparence si disparates, sont en réalité reliées les unes aux autres et rentrent dans le cadre général de l'hématolyse. Dans cette famille morbide, tantôt on décèle des hémolysines libres dans les humeurs (hémolysinémies ictérigènes), tantôt des altérations globulaires (ictères hémolytiques par fragilité globulaire); les pigments mis en liberté par l'acte hémolytique se trouvent dans les plasmas, soit à l'état initial hémoglobinique, soit dans les formes dégradées bilirubinique ou urobilinique. Aussi les points de contact sont-ils nombreux entre ces diverses maladies; pour ne parler que des ictères hémolysiniques,

1. Nous avons observé, avec notre ami M. Léon Tixier, un cas d'hémoglobinurie paroxystique avec ictère hémolytique et polyglobulie. Les globules rouges s'élevaient à 6.304.000 en dehors des crises; au moment d'une crise, ils s'abaissèrent à 5.240.000. (Arthropathies auto-toxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. des Hôp.*, 16 décembre 1909, n° 443.)

ne voit-on pas que l'observation de M. Darré réalise presque schématiquement le tableau de l'ictère grave infectieux polycholique? Dans le cas de MM. Chauffard et Cl. Vincent, ne trouve-t-on pas comme traits communs avec les ictères hémolytiques acquis un certain degré de fragilité globulaire et une proportion énorme d'hématies granuleuses? Comme traits communs avec l'hémoglobinurie paroxystique, la présence d'hémoglobine et de cylindres dans les urines? Il n'est pas jusqu'au tableau clinique qui ne simulait à s'y méprendre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et ne se rapprochait de certains ictères graves polycholiques. Nos observations XVI, XVII et XVIII ne rentrent-elles pas dans le cadre des anémies pernicieuses?

Nous estimons néanmoins qu'il faut conserver chacun de ces types cliniques. A côté du processus hémolytique qui les unit, il existe sans doute des altérations organiques du foie, des reins, de la rate, de la moelle osseuse, qui donnent à chaque variété une place particulière dans la nosologie.

CHAPITRE V

L'UROBILINÉMIE D'ORIGINE HÉMOLYTIQUE

PRÉSENCE DE L'UROBILINE DANS LE SÉRUM SANGUIN DES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES. — RECHERCHE PAR LA MÉTHODE DE GRIGAUT. — L'UROBILINÉMIE EST D'ORIGINE HÉMOLYTIQUE, COMME LA BILIRUBINÉMIE. — L'UROBILINÉMIE DANS D'AUTRES ÉTATS MORBIDES : ASYSTOLIE ET CYANOSE, PNEUMONIE, SATURNISME, ETC. — INTERPRÉTATION.

Au point de vue chimique, l'urobiline est un dérivé de l'hémoglobine plus dégradé que les pigments biliaires. Nous rappelons qu'il est fréquent de la rencontrer dans les épanchements hématiques ; elle se forme *in situ*, consécutivement à la destruction globulaire.

Par analogie, nous avons pensé qu'on devait trouver de l'urobiline dans le sang des ictères hémolytiques, résultant des transformations de l'hémoglobine à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Nous avons été amené de la sorte à étudier la question si controversée à

l'heure actuelle de l'urobilinémie et de ses rapports avec l'hémolyse.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que le sérum sanguin de l'homme ne contient pas d'urobiline à l'état physiologique¹. « Le sérum frais, dit M. Hayem, ne présente pas normalement la bande d'urobiline². » Nos recherches personnelles faites avec la méthode de Grigaut viennent confirmer cette opinion.

A l'état pathologique, la présence de l'urobiline dans le sérum sanguin est considérée comme fréquente par M. Hayem³ et après lui par MM. Lemaire⁴, Syllaba⁵, Huber⁶, MM. Gilbert et Herscher pensent au contraire qu'elle ne se voit qu'à titre exceptionnel⁷.

Ces divergences s'expliquent sans doute par le peu de sensibilité de la méthode spectroscopique que les premiers observateurs ont employée. Il est en effet assez difficile de distinguer avec netteté dans le spectre la bande d'absorption de l'urobiline.

Nous avons eu recours à la réaction de fluorescence qui est aujourd'hui incontestablement la méthode de choix pour la recherche de l'urobiline. Mais cette méthode habituellement employée pour la recherche

1. Il n'en serait pas de même chez tous les mammifères. Le sérum du bœuf, d'après Maly, contiendrait normalement de l'urobiline.

2. Hayem. — « Du sang », p. 396.

3. M. Hayem va jusqu'à dire : « L'urobiline se voit plus fréquemment dans le sérum que dans l'urine. »

4. Lemaire. — « L'urobiline. Sa valeur sémiologique ». Thèse, Paris, 1905.

5. Syllaba. — « Zur diagnose der schwächeren grade des Icterus ». *Folia hæmatologica*, 1904.

6. Huber. — « Ueber die Ursache und die Bedeutung des Urobilinurie ». *Charité Ann.*, 1906, XXX, pp. 49-60.

7. Gilbert et Herscher. — « Origine rénale de l'urobiline ». *Soc. de Biol.*, 28 juin, 1902.

dans l'urine, était difficilement applicable au sérum, en raison de la constitution chimique spéciale (albumines, etc...) de ce milieu. Notre ami A. Grigaut s'est attaché à résoudre ce problème et à indiquer une technique, d'une très grande sensibilité, qui nous a permis de donner à nos recherches un degré de précision que nous n'aurions pas obtenu avec le spectroscope.

Voici la technique de M. Grigaut, telle qu'il l'a exposée¹ :

Le sang est prélevé par ponction veineuse aseptique ou par ventouses scarifiées. 10 à 20 centimètres cubes de sérum frais, étendus de leur volume d'eau distillée, sont additionnés de 10 centimètres cubes du réactif suivant :

Perchlorure de fer officinal.	5 gouttes.
Acide acétique au 1/10. . . .	20 cent. cubes.
Eau distillée	80 —

Le mélange préalablement saturé de sulfate de soude est placé dans une capsule en porcelaine, puis porté à l'ébullition en agitant de temps à autre. On filtre dans une ampoule à robinet. Les pigments biliaires, entraînés par l'albumine coagulée, restent avec elle sur le filtre; l'urobiline passe dans le liquide. Au filtrat refroidi, on ajoute 4 centimètres cubes de chloroforme thymolé à 15 p. 100 selon la formule préconisée par M. Auché. Après légère agitation, le chloroforme, qui se sépare avec une grande facilité, est passé sur un petit tampon de coton hydrophile et reçu dans un tube à essai. La solution alcoolique d'acétate de zinc (acétate de zinc 3, acide acétique 1, alcool à 93 degrés 500) est alors versée jusqu'à cessation du précipité.

Lorsque l'urobiline est abondante, la fluorescence apparaît à la lumière solaire. Lorsqu'elle existe en moins grande quantité, les tubes devront être examinés sous l'action d'un éclairage

1. A. Grigaut. — « Recherche de l'urobiline dans le sang et dans les humeurs de l'organisme ». *Soc. de Biol.*, 8 mai 1909, t. LXVI, p. 725.

intensif selon la recommandation de MM. Morel et Monod. La lampe Nernst, comme source lumineuse, nous a paru très pratique et, d'ailleurs, nous a donné d'excellents résultats. Cette lampe est enfermée dans un manchon métallique qui présente en un point une ouverture de 4 millimètres de diamètre. Un système convergent est placé entre le foyer éclairant et l'orifice de l'enveloppe. Muni de ce dispositif, l'appareil est mis en activité à la chambre noire et les tubes, amenés contre l'orifice, sont examinés par réflexion, tangentiellement au manchon. Avec ces divers perfectionnements, la méthode acquiert une grande sensibilité.

C'est avec cette technique que nous avons recherché l'urobiline dans le sérum sanguin de deux malades atteints d'ictère hémolytique congénital et dans un cas d'anémie pernicieuse avec ictère hémolytique¹.

OBSERVATION XXII. — *Ictère hémolytique congénital* (service du professeur Chauffard²).

Il s'agit d'un homme de vingt-six ans, très pâle et légèrement jaune. Les sclérotiques seules sont nettement ictériques. La coloration des téguments existe, paraît-il, depuis l'enfance.

À l'examen du malade, on est frappé du volume considérable de la rate qui déborde les fausses côtes de cinq travers de doigt. Elle ne présente aucune déformation et n'est ni douloureuse ni indurée. Le foie paraît normal. Les urines contiennent un peu d'urobiline, mais pas de pigments ni de sels biliaires. Les matières fécales sont riches en stercobiline.

Le sérum sanguin contient beaucoup de bilirubine (réaction de Gmelin) et une notable quantité d'urobiline. Par la technique de Grigaut, la réaction est visible à la lumière solaire. Le point cryoscopique du sérum est de $-0,65$.

1. Nos premiers résultats ont été exposés dans les *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, séance du 8 mai 1909 : « Urobilinhémie d'origine hémolytique », t. LXVI, p. 739.

2. Les observations XXII, XXIII et XXIV sont inédites.

L'examen du sang donne les résultats suivants (avril 1909) :

Globules rouges.	3.402.000
Globules blancs	14.100
Hémoglobine (Sahli)	38 p. 100

Le pourcentage des globules blancs donne :

Polynucléaires neutrophiles	69,6
Polynucléaires éosinophiles	0,25
Mastzellen	1
Mononucléaires	26,8
Myélocytes.	2,35

On trouve deux hématies nucléées pour 600 globules blancs. Il y a 10 p. 100 d'hématies granuleuses. Le diamètre globulaire moyen est de $6 \mu 39$ (normal : $7 \mu 5$).

La résistance globulaire, recherchée en déplasmatisant les hématies dans l'eau salée à 7 p. 1.000 donnait les chiffres suivants :

H¹ à 0,68; H³ à 0,50.

Il n'y a pas d'auto-agglutinine ni d'isolysine dans le sérum. L'épreuve de Donath-Landsteiner est négative.

En résumé, observation typique d'ictère hémolytique congénital avec fragilité globulaire, répondant à l'ancien type de l'anémie splénomégalique.

OBSERVATION XXIII. — *Anémie pernicieuse avec ictère hémolytique* (service du professeur Chauffard).

Il s'agit d'un homme de cinquante-trois ans, vigoureux, sans antécédents pathologiques, qui a perdu progressivement ses forces et a pâli depuis mars 1908. Un an après, il entre à l'hôpital Cochin (1^{er} avril 1909).

C'est un malade extrêmement pâle, amaigri. (Il a perdu, paraît-il, 20 kilogrammes.) Il se plaint de dyspepsie, de diarrhée, de bourdonnements d'oreilles, d'éblouissements et de vertiges.

L'examen des organes reste négatif. Un repas d'épreuve dénote une absence complète d'HCl; il y a des traces d'acide lactique. Il

n'y a pas d'hémorragies occultes du tube digestif (réaction de Weber négative).

La rate donne une matité de trois travers de doigt, le foie est normal. Les fèces contiennent une grande quantité de stercobiline; les urines, de l'urobiline en quantité variable. Il n'y a pas de parasites dans les matières fécales.

Examen du sang (1^{er} avril) :

Globules rouges.	600.000
Globules blancs.	9.400
Hémoglobine (Sahli)	10 p. 100

Pourcentage des globules blancs :

Polynucléaires neutrophiles	84
Polynucléaires éosinophiles	0,4
Polynucléaires basophiles	0,4
Mononucléaires	15

Examen le 9 avril :

Globules rouges,	600.000
Globules blancs.	6.100
Hémoglobine	10 p. 100

Pourcentage des globules blancs :

Polynucléaires neutrophiles	59
Polynucléaires éosinophiles	4
Polynucléaires basophiles	0,3
Petits mononucléaires	24,5
Grands mononucléaires.	8
Myélocytes	2,2
Cellules cytolysées	3

On compte 4,28 hématies nucléées pour 100 leucocytes. Ces hématies nucléées comprennent presque exclusivement des mégakaryoblastes.

La coagulation du sang est normale.

L'examen de la résistance globulaire a été pratiquée quatre fois dans le courant du mois d'avril 1909. Elle s'est montrée

constamment abaissée (H^1 à 0,58 avec les hématies déplasmatisées).

Le sérum sanguin est dénué de tout pouvoir hémolytique. Il ne contient pas d'isolysine ni d'autolysine. $\Delta = -0,56$.

Le sérum présente, manifestement de l'*urobiline* et de la bilirubine. La quantité de ces deux pigments varie d'une semaine à l'autre. Il y a des phases d'urobilinémie et de cholémie très marquées.

Les renseignements suivants nous ont été fournis par notre ami Laroche, qui nous a succédé dans le service.

La fragilité globulaire a été de plus en plus marquée ($H^1 = 0,68$). Les phénomènes anémiques se sont progressivement accusés; l'ictère et l'urobilinémie se sont accentués, et le malade est mort en novembre 1909.

En résumé, il s'agit, dans cette observation, d'un cas d'anémie pernicieuse avec fragilité globulaire, bilirubinémie et urobilinémie, se rapprochant, par certains caractères, des ictères hémolytiques acquis de Widal, Abrami et Brulé.

OBSERVATION XXIV. — *Ictère hémolytique congénital* (professeur Chauffard).

Il s'agit d'une femme de trente-trois ans, atteinte depuis la naissance d'ictère et d'anémie. De deux à vingt-trois ans, elle a présenté un certain nombre de crises vésiculaires douloureuses avec polycholie fécale, cholurie et exacerbation de l'ictère. La rate est volumineuse, le foie normal. Les urines contiennent de l'urobiline, mais pas de sels biliaires (réaction de Hay négative).

A l'examen du sang, on trouve (29 mai 1910) :

Globules rouges.	3.400.000
Globules blancs.	9.000
Hémoglobine	40 p. 100
Hématies granuleuses	12 p. 100

La résistance globulaire est abaissée : H^1 à 0,68; H^2 à 0,60.

Le diamètre moyen des hématies est de $6 \mu 22$.

Le sérum sanguin ne contient ni isolysine ni autolysine (Donath). Autoagglutination nulle; isoagglutination intense. $\Delta = -0,62$.

Le sérum contient des pigments biliaires (Gmelin) et de l'*urobiline* (visible à la lampe).

Comment peut-on expliquer la présence de l'urobiline dans le sang des ictères hémolytiques? On peut émettre plusieurs hypothèses.

1° L'urobilinémie serait due à l'insuffisance hépatique.

Pour M. Hayem, l'urobiline est le « pigment du foie malade ¹ ».

L'urobilinémie serait donc la conséquence d'une altération du foie. Mais d'après M. Chauffard et M. Widai, les fonctions hépatiques paraissent normales dans l'ictère hémolytique et l'on n'a constaté aucune lésion appréciable du foie dans quatre cas suivis d'autopsie (Minkowski², Vaquez et Giroux³, Oettinger⁴, Gandy et Brulé⁵). L'hypothèse de l'insuffisance hépatique ne semble donc pas applicable à l'urobilinémie de l'ictère hémolytique.

2° L'urobilinémie serait consécutive à la résorption intra-hépatique de l'urobiline, favorisée par la pléiochromie.

Cette hypothèse est inadmissible, car l'urobiline n'existe qu'à l'état de traces dans la bile. Quincke,

1. M. Hayem a cependant écrit : « Nous ne croyons pas à l'origine exclusive de l'urobiline urinaire et nous avons déjà dit qu'en cas d'active destruction de globules rouges, une partie de l'hémoglobine détruite forme de l'urobiline même lorsque le foie paraît parfaitement sain. » « Du sang », p. 511.

2. Minkowski. — *Verh. des XVIII^e Kongress f. inn. med.*, 1900, Wiesbaden, p. 316.

3. Vaquez et Giroux. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 8 nov. 1907, p. 1184.

4. Oettinger. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 16 octobre 1908, p. 391.

5. Gandy et Brulé. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 juillet 1909, t. II, p. 309.

Engel et Kiener, Mya, Patella, Gilbert et Herscher prétendent même qu'elle manque toujours.

3° L'urobilinémie résulterait de la transformation dans le sang de la bilirubine résorbée au niveau du foie.

Il faudrait tout d'abord démontrer qu'il se produit une résorption de la bile dans ces cas. L'absence de sels biliaires dans les urines est tout à fait contraire à cette hypothèse et d'autre part, la présence d'une grande quantité de stercobiline dans les fèces prouve que loin d'être résorbée, la bile passe en excès dans l'intestin.

4° L'urobilinémie serait une conséquence directe de l'hémolyse intra-vasculaire.

L'étude des phénomènes hémolytiques locaux nous a montré que l'urobiline était, avec la bilirubine, un des produits de dégradation de l'hémoglobine. Est-il irrationnel d'admettre que cette genèse puisse se produire dans l'intérieur même des vaisseaux'? C'est à cette théorie que s'est arrêté M. Widal pour expliquer la bilirubinémie dans l'ictère hémolytique. « On peut se demander, disent MM. Widal, Abrami et Brulé si, chez les ictériques hémolytiques, la formation du pigment ne peut s'effectuer, en partie du moins, en dehors du foie. »

1. MM. Doyon, Gautier et Policard (*Soc. de Biol.*, décembre 1908) ont montré que dans l'intoxication par le chloroforme chez le chien, il se produit de l'urobilinémie. Ces auteurs pour démontrer que l'urobiline n'était pas d'origine rénale, ont pratiqué la ligature des pédicules vasculo-nerveux des deux reins; l'urobiline s'accumula dans le sérum. Dans cette expérience, Doyon, Gautier et Policard attribuent l'urobilinémie aux lésions du foie qu'ils ont constatées. Nous ferons remarquer que le chloroforme est également un poison du sang et qu'il est tout aussi logique d'attribuer l'urobilinémie à l'hémolyse.

Nos recherches établissant que ces deux pigments, bilirubine et urobiline, coexistent dans le sang des ictères hémolytiques, on pouvait supposer ou que l'urobiline résultait d'une transformation directe de l'hémoglobine, comme dans les expériences *in vitro* de Hoppe-Seyler, Nencki et Sieber, que nous avons rapportées au chapitre III, ou qu'elle provenait indirectement de l'hémoglobine en passant par le stade intermédiaire de la bilirubine. Nous ne saurions trancher le débat.

Quoi qu'il en soit, puisque l'hémolyse extra-vasculaire produit dans les séreuses la bilirubine et l'urobiline, nous admettrons par analogie que l'hémolyse intra-vasculaire détermine dans le torrent circulatoire la formation de ces mêmes pigments.

MM. Chauffard et Vincent ont constaté comme nous la présence d'urobiline dans le sang de l'ictère hémolytique que nous avons cité au chapitre IV. Nous estimons que l'urobilinémie relève ici de la même pathogénie, et qu'il s'agit d'une urobilinémie d'origine hémolytique. MM. Mouisset, Chalier et Nové-Josserand ont également trouvé de l'urobiline dans le sérum d'un ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire¹.

Ainsi donc tous les ictères d'origine hémolytique — ictère hémolytique congénital, ictère hémolytique acquis et ictère hémolytique — peuvent présenter de l'urobilinémie à côté de la bilirubinémie.

Nos recherches ne se sont pas bornées à l'étude de

1. « Contribution à l'étude des ictères hémolytiques acquis ». *Lyon méd.*, 23 janvier 1910, n° 4.

l'urobilinémie dans les ictères hémolytiques par fragilité globulaire. Comme M. Hayem, nous avons trouvé, au cours de nombreux états morbides, l'urobiline en quantité variable dans le sérum sanguin.

Nous n'insisterons pas sur l'urobilinémie que l'on peut observer dans la rétention biliaire, et qui doit provenir de la transformation de la bilirubine résorbée au niveau du foie¹.

Voici les cas que nous avons observés.

Dans l'asystolie, nous avons trouvé dix fois sur 14 cas, de l'urobiline dans le sérum sanguin. A l'exception d'un cas, la réaction de Gmelin était positive avec le sérum. Deux de nos asystoliques, très cyanosés, présentaient une fragilité globulaire notable (H^1 à 0,56). Il est très légitime d'admettre, dans ces deux cas, que l'urobilinémie reconnaissait en partie du moins, une origine hémolytique. Comme dans l'ictère hémolytique, on est en droit de rapprocher la fragilité globulaire et l'urobilinémie.

Au cours de la pneumonie franche, on constate très fréquemment l'urobilinémie associée à la bilirubinémie avec ictère, urobilinurie et polycholie fécale. Dans cinq cas nous avons trouvé, par la méthode de Grigaut, une urobilinémie indiscutable. Nous pensons que l'urobilinémie et le bilirubinémie de la pneumonie sont d'origine hémolytique, que la destruction globulaire qui se produit au niveau du foyer pneumonique amène la formation locale de bilirubine et d'urobiline. Les pig-

1. Dans deux cas d'ictère catarrhal et dans un cas de lithiase biliaire avec décoloration des matières et absence de stercobiline, nous avons trouvé une urobilinémie manifeste.

ments sont résorbés par le réseau capillaire des poumons et contribuent sans doute à produire la cholémie et l'urobilinémie¹. Nous avons enfin trouvé de l'urobilinémie dans le saturnisme subaigu (2 cas), l'alcoolisme aigu (1 cas), l'intoxication chloroformique avec ictère (2 cas), le rhumatisme articulaire aigu (1 cas), les cirrhoses du foie (3 cas), la pleuro-tuberculose (1 cas). Dans tous ces cas, le sérum contenait également de la bilirubine. Les matières fécales étaient riches en stercobiline et les urines en urobiline².

Dans la plupart de ces cas, l'hypothèse de l'origine hémolytique de l'urobilinémie est celle qui nous paraît la plus vraisemblable³.

D'après ces données complémentaires, il semble donc que l'urobilinémie reconnaît souvent une origine hémolytique au cours de nombreux états morbides, et qu'elle ne se rencontre pas exclusivement dans les ictères hémolytiques de Chauffard et Widal.

1. Nous avons développé cette opinion dans une note présentée à la Société de Biologie : « Ictère et urobilinémie hémolytiques au cours de la pneumonie », 3 juillet 1909, t. LXVII, p. 46.

Parfois même, on trouve dans le sérum sanguin les hémolysines destinées à produire cette destruction globulaire partielle (voir Obs. XIX, chap. IV).

2. MM. Gaucher et Joltrain ont trouvé de l'urobilinémie dans le cas de purpura dont nous avons déjà parlé.

3. Signalons que l'urobiline est décelable parfois en grande quantité par la méthode de Grigaut, dans les épanchements ascitiques et pleurétiques.

CHAPITRE VI

LA DIFFUSION DES SELS GLOBULAIRES ET L'HÉMOLYSE

ÉTUDE CRYOSCOPIQUE DES LIQUIDES HÉMORRAGIQUES ET DU SÉRUM SANGUIN DES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES. — HYPERTONIE. — ELLE EST L'INDICE DE LA DIFFUSION DES SELS GLOBULAIRES ET DE L'ALTÉRATION DE LA PAROI DES HÉMATIES.

Au cours de nos études sur les phénomènes hémolytiques qui se produisent dans les épanchements hématiques, nous avons remarqué que ces liquides présentaient parfois une hypertonie des plus manifestes. Dans un travail fait en commun avec M. Guillain¹, nous avons rapproché cette modification humorale de l'hypertonie du sérum sanguin que l'on peut constater dans les ictères d'origine hémolytique. Dans un article récent², nous avons essayé de donner une

1. *Semaine méd.*, loc. cit.

2. J. Troisier. — « La diffusion des sels globulaires et l'hémolyse ». *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, Février 1910, n° 2, p. 87.

interprétation commune à cette double série de phénomènes.

Voici tout d'abord le relevé de nos observations :

Relevé des observations ¹.

- | | | |
|-----|---|-------------------|
| I. | <i>Hémithorax traumatique</i> (examen du liquide) : | $\Delta - 0,70$. |
| II. | — — — — : | $\Delta - 0,68$. |
| IV. | — — — — : | $\Delta - 0,62$. |
| V. | — — — — : | $\Delta - 0,56$. |
- XIV. *Hémorragie méningée* (examen du liquide céphalo-rachidien) ² : $\Delta - 0,62$.
- XV. *Hémorragie méningée* (examen du liquide céphalo-rachidien) : $\Delta - 0,66$.
- XVI. *Ictère hémolysinique* (examen du sérum sanguin) :
 $\Delta - 0,81$ (premier examen) :
 $\Delta - 0,85$ (deuxième examen).
- XXII. *Ictère hémolytique congénital* (examen du sérum sanguin) :
 $\Delta - 0,65$.
- XXIII. *Anémie pernicieuse avec ictère hémolytique* (examen du sérum sanguin) : $\Delta - 0,56$.
- XXIV. *Ictère hémolytique congénital* (examen du sérum sanguin) :
 $\Delta - 0,62$.
- XXV. *Ictère hémolytique congénital* (examen du sérum sanguin) ³ :
 $\Delta - 0,65$.

Nous avons employé dans un cinquième cas d'hémithorax traumatique (VIII) pour la détermination de

1. Les chiffres rappellent les numéros d'ordre des observations.

2. Les liquides céphalo-rachidiens XIV et XV sont hypertoniques, si l'on admet avec M. Achard que le point de congélation du liquide céphalo-rachidien normal oscille entre $- 0,50$ et $- 0,56$. Le Δ du sang est de $- 0,56$.

3. Observation publiée dans une communication faite avec M. Chaffard à la Société médicale des hôpitaux le 19 février 1909, ayant pour titre : « Des rapports de certaines anémies splénomégaliqnes avec l'ictère hémolytique congénital. » Elle n'a pas été reproduite dans ce travail.

l'hypertonie, la méthode de la conductibilité électrique, grâce au concours de M. Victor Henri dont on connaît la compétence dans ces sortes de recherches.

La détermination a été faite le même jour sur le sérum sanguin et le liquide pleural (après centrifugation), 16° centigrades.

La conductibilité électrique, désignée par K, avait la valeur ci-dessous :

K du sérum sanguin $= 87.10^{-4}$;

K du liquide pleural $= 101.10^{-4}$.

Étant donné que la conductibilité des humeurs de l'organisme est proportionnelle à la quantité de sels qui s'y trouvent dissous, cette expérience prouve que le liquide pleural contenait environ 14 p. 100 de sels de plus que le sérum sanguin; il était donc hypertonique.

Nous rapprocherons de ces faits un cas d'ictère hémolytique dans lequel MM. A. Chauffard et N. Fiesinger ont trouvé un Δ de $-0,63$.

MM. A. Chauffard et Vincent dans le cas d'hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique que nous avons cité au chapitre IV, ont trouvé un Δ de $-1,04$ au moment de la crise déglobulisante. Un mois après le Δ était revenu à $-0,60$.

On a donné diverses interprétations de cette hypertonie.

M. Starkiewicz¹, à propos d'un cas d'ictère hémolytique congénital, avec un Δ de $-0,87$, suppose que l'organisme hausserait la concentration moléculaire du

1. W. Starkiewicz. — « Sur la pathogénie de l'ictère acholurique congénital ». *Rev. de méd.*, janvier 1909.

sérum pour protéger les globules rouges contre la destruction dont ils sont menacés en raison de leur fragilité; l'hypertonie serait un phénomène favorable. Mais cette conception dont nous n'avons pas besoin de faire remarquer le caractère téléologique, ne repose sur aucune base expérimentale.

M. Von Koranyi¹ qui a noté un Δ de $-0,70$ dans le cours d'une crise d'hémoglobinurie paroxystique, pense que l'hyperconcentration moléculaire était liée, dans ce cas, à une imperméabilité rénale passagère. Il faudrait d'abord que l'imperméabilité rénale fût un fait certain.

M. Achard dit incidemment dans une leçon sur la cryoscopie² : « Le sang, mélangé au liquide céphalo-rachidien, peut aussi, par la désintégration de ses éléments, en augmenter la concentration : dans deux cas d'hémorragie intra-cranienne, nous avons obtenu des points de congélation de $-0^{\circ}68$ et $-0^{\circ}73$. »

Pour nous, l'hypertonie des liquides hémorragiques et du sérum sanguin des ictères hémolytiques est liée aux modifications osmotiques des hématies; elle indique l'issue des sels globulaires dans le liquide ambiant, à la faveur de l'altération de la paroi³.

Les globules rouges contiennent avec l'hémoglobine, des sels⁴ qui sont les facteurs de leur pression

1. A. von Koranyi. — « Ueber Hämoglobinurie ». *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1898. XXXIV, p. 38.

2. Achard. — « Nouveaux procédés d'exploration », p. 406. Paris, 1903.

3. Cette hypertonie n'est pas constante. Nous avons obtenu dans un cas (V) d'hémothorax et dans un cas d'anémie pernicieuse un Δ normal ($-0,56$). Ces faits s'expliquent sans doute par la rapidité avec laquelle s'est faite l'équilibration moléculaire.

4. D'après Abderhalden, les globules rouges de la chèvre, du lapin et

osmotique; cette pression est égale à celle du plasma. A l'état normal, la paroi globulaire est imperméable à l'hémoglobine et aux sels, elle ne laisse passer que l'eau. Lorsque cette paroi est altérée, elle laisse diffuser les deux substances. Il est même démontré que les sels peuvent diffuser seuls. Stewart, Calugaréanu et Victor Henri² montrent à l'aide de la conductibilité électrique que les globules rouges placés dans des solutions hypotoniques de saccharose (de $\Delta - 0,43$ à $- 0,40$) laissent diffuser leurs sels et conservent leur hémoglobine. Quoi qu'il en soit, la diffusion des sels en dehors de l'hématie doit être considérée comme la résultante d'une lésion de la paroi globulaire.

Nous avons pu, grâce à l'étude de la résistance, montrer que les hématies des liquides hémorragiques comme celles des ictères hémolytiques étaient fragiles au contact des solutions chlorurées. Cette fragilité attestait une lésion de la paroi globulaire suffisante pour permettre l'exosmose des sels globulaires.

En résumé, l'hypertonie au cours du processus hémolytique est une conséquence de l'exosmose des sels globulaires. Il existe donc une diffusion saline en même temps qu'une diffusion hémoglobinique, consécutives l'une et l'autre à la fragilité globulaire; nouvelle preuve de l'uniformité des processus hémolytiques que nous avons cherché à établir.

du chat comprennent les éléments minéraux suivants : oxyde de sodium, oxyde de potassium, oxyde de fer, magnésie, chlore, anhydride phosphorique (article « Hématies » de Nolf. In *Diction. Richet*, p. 260).

2. Calugareanu et Victor Henri. — « La résistance des globules rouges du sang déterminée par la conductibilité électrique ». *Acad. sciences*, 24 février 1902, p. 483.

CONCLUSIONS

Nous avons exposé les faits et les expériences qui nous ont permis de déterminer le rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de leurs dérivés aux dépens du sang. Nous pouvons maintenant envisager dans leur ensemble les différentes phases de ce processus.

L'organisme, pour détruire les globules rouges, commence par élaborer des hémolysines. Ces hémolysines présentent les caractères généraux des anticorps ; elles ont la propriété de dissoudre les hématies humaines normales (isolysines) et parfois les hématies du sujet lui-même (autolysines).

Dans un second stade, elles se fixent sur les hématies et les altèrent en déterminant des modifications osmotiques de leur paroi, autrement dit en les rendant fragiles. La fragilité globulaire est donc en rapport avec la sensibilisation des hématies.

En dernier lieu, l'hémoglobine issue du globule rouge par exosmose se transforme en bilirubine, puis en urobiline. Ces mutations pigmentaires se font en dehors de toute participation de la cellule hépatique. A la faveur de la même altération, les sels de l'hématie diffusent comme l'hémoglobine.

Nous avons étudié ce processus hémolytique dans les extravasations hémorragiques et dans le sang des ictères d'origine hématique. Dans l'un et l'autre cas il y a toujours, à l'origine, élaboration d'hémolysines dans l'organisme.

Tantôt les hémolysines sont fixées sur les hématies, tantôt, au contraire, elles sont libres dans le plasma sanguin : de là deux groupes distincts d'ictères hématogènes. Le premier comprend l'ictère hémolytique congénital de M. A. Chauffard et l'ictère hémolytique acquis de M. F. Widal. Dans ces ictères, nous avons admis que les hémolysines étaient fixées sur les hématies, en nous basant sur l'état de sensibilisation et de fragilité des globules sanguins. Au second groupe appartiennent les ictères sans fragilité globulaire, caractérisés par la présence d'hémolysines libres dans le sérum sanguin, et que, pour cette raison, nous avons désignés, avec M. A. Chauffard, sous le nom d'ictères hémolysiniques.

Dans une autre partie de notre travail, nous avons étudié l'apparition de l'urobiline à la suite des destructions globulaires. Nous avons démontré que ce pigment se rencontrait dans le sang des ictères hémolytiques comme dans les liquides hémorragiques. Nous avons dès lors admis que l'urobilinémie, ainsi que la

bilirubinémie, pouvait reconnaître une origine hémolytique.

Il résulte de toutes nos recherches qu'il y a une corrélation manifeste entre les hémolysines, la fragilité globulaire et les pigments dérivés de l'hémoglobine. On peut dire sans exagération qu'à l'origine de toute production de pigments biliaires et d'urobiline aux dépens du sang, on trouve l'intervention d'hémolysines.

Vu par le président de la thèse :

A. CHAUFFARD.

Vu :

Le Doyen : L. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE I. — Les hémolysines dans les épanchements hémorragiques	13
CHAPITRE II. — Etude osmotique des hématies extrava- sées. Fragilité globulaire et sensibilisation.	25
CHAPITRE III. — La mutation de l'hémoglobine en bilir- bine et urobiline	37
CHAPITRE IV. — Hémolysines et ictères d'origine héma- tique. — L'ictère hémolysinique	46
CHAPITRE V. — L'urobilinémie d'origine hémolytique. . .	78
CHAPITRE VI. — La diffusion des sels globulaires et l'hémolyse	90
CONCLUSIONS	95
